



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CEFALEIAS: OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Trabalho submetido por
Ana Beatriz Boleta Guerreiro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Fevereiro de 2016



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CEFALEIAS: OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Trabalho submetido por
Ana Beatriz Boleta Guerreiro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Veronique Sena

Fevereiro de 2016

Dedicatória

“Live as if you were to die tomorrow. Learn as if you were to live forever.”

Mahatma Gandhi

Aos meus pais, que sempre apoiaram as minhas decisões e permitiram que os meus sonhos se realizassem. Agradeço todo o vosso amor, apoio, carinho, dedicação, amizade e paciência. Serei para sempre grata.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha família, sobretudo aos meus pais, que me trouxeram até aqui. Sempre me transmitiram que com força e garra tudo se consegue, e que nada é impossível se acreditarmos nos nossos sonhos. Agradeço imensamente por terem lutado pela minha educação e fazerem de mim uma pessoa melhor. Quero agradecer especialmente à minha irmã. Pela sua amizade incondicional e força. Obrigada por todo o apoio. E ainda agradecer ao meu cunhado, pela presença e boa disposição que ajudaram a tornar todo o percurso menos entediado.

Agradeço, principalmente, à Prof^a Doutora Veronique Sena, minha orientadora, por todos os conhecimentos e conselhos que me transmitiu ao longo da elaboração desta monografia. Muito obrigada pela sua disponibilidade e pela sua transmissão de força de vontade. Consigo aprendi muito, sobretudo a vontade de querer saber mais e a melhorar o meu trabalho.

Não poderia deixar de agradecer a quem sempre esteve comigo, apoiando de fora tudo o que atravessassei neste percurso, e sobretudo, nesta fase final. Ao Luis, por todo o amor, amizade, carinho e apoio. Por acreditares na minha força e de que seria capaz de terminar este percurso com sucesso. Às minhas queridas amigas, Joana, Joana, Maria e Lorena. Obrigada pela vossa paciência em dias menos bons, por sempre me transmitirem confiança, pela vossa amizade e apoio incondicional.

Às minhas colegas e amigas que, desde o início, fizeram parte do meu percurso. À Tânia e Ana Sofia. Sem vocês teria sido muito difícil superar as adversidades com que tantas vezes nos deparámos. À Raquel, Joana, Chantelle, Sara, Isabel e Filipa, por um ano maravilhoso. Pelo apoio que demos umas às outras, pela amizade que se construiu neste ano, que certamente irá perdurar nos seguintes.

Quero deixar, também, um agradecimento especial à equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Setúbal e à equipa da Farmácia Cunha Pinheiro. Agradeço todo o tempo dispendido durante o meu estágio curricular e por todos os conhecimentos que me foram transmitidos e pela integração nas vossas equipas.

Por fim, e não menos importante, ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, ao seu corpo docente e não docente. Esta foi e sempre será a casa que me acolheu no meu percurso académico.

A todos vocês, muito obrigada.

Resumo

Cefaleias são sintomas muito frequentes de vários tipos de doenças. O que a maioria desconhece é que as mesmas também são consideradas patologias do sistema nervoso. Fazem parte da vida quotidiana das pessoas, sendo que, grande percentagem delas já teve dores de cabeça, pelo menos uma vez na sua vida. Assim, muitos estudos têm sido efectuados na compreensão desta patologia, que actualmente ainda é bastante desvalorizada.

Esta monografia pretende esclarecer melhor o que se sabe sobre as cefaleias, como estas se originam, analisando factores e possíveis mecanismos que as possam despoletar, e a partir disso, relacioná-las com as diferentes terapêuticas que têm sido descobertas ao longo destes anos, de forma a proporcionar uma revisão que possa elucidar melhor, tanto profissionais de saúde, como doentes.

Aqui serão discutidas as cefaleias mais comuns e, actualmente, mais preocupantes, como as enxaquecas, cefaleias de tensão e cefaleias em salvas. Encontra-se também uma pequena abordagem às cefaleias por uso excessivo de medicamentos.

Palavras-chave: cefaleias, enxaqueca; cefaleia de tensão, cefaleia em salvas, fisiopatologia, terapêutica farmacológica, terapêutica não farmacológica.

Abstract

Headaches are very frequent symptoms from various types of diseases. What most people don't know is that they are also considered pathologies belonging to the nervous system. They are a part of people's every-day life, since a great percentage of them has already had at least one headache in the course of their lifespan. Therefore, many studies have been performed in regards to understanding this pathology, which is severely underrated.

This monograph attempts to better clarify what is currently known about headaches, how these are originated, reviewing factors and possible trigger mechanisms, and from those, connect them to different therapies which have been discovered over time, in order to produce a review that can better inform both health professionals and patients alike.

Both the most common headache types and the most worrisome will be discussed, such as migraines, tension-type headaches, and cluster headaches. A small approach to overuse headaches can also be found.

Keywords: headaches, migraines; tension-type headache, cluster headache, pathophysiology, pharmacological therapy, non-pharmacological therapy.

Índice Geral

I.	Introdução.....	15
II.	Cefaleias	17
1.	Etiologia	17
1.1.	Cefaleias Primárias	18
1.1.1.	Enxaqueca.....	19
1.1.2.	Cefaleia de Tensão (CT).....	21
1.1.3.	Cefaleia em Salvas (CS).....	21
1.2.	Cefaleias Secundárias	22
1.2.1.	Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos.....	23
2.	Fisiopatologia das Cefaleias.....	24
3.	Terapêutica	29
3.1.	Terapêutica Farmacológica.....	29
3.1.1.	Enxaqueca.....	29
3.1.1.1.	Tratamento Sintomático	29
3.1.1.2.	Profilaxia	35
3.1.2.	Cefaleia de Tensão.....	39
3.1.2.1.	Tratamento Sintomático	39
3.1.2.2.	Profilaxia	40
3.1.3.	Cefaleia em Salvas.....	42
3.1.3.1.	Tratamento Sintomático	43
3.1.3.2.	Profilaxia	45
3.2.	Terapêutica Não Farmacológica.....	49
III.	Conclusão	56
IV.	Referências Bibliográficas.....	58

Índice de Figuras

Figura 1: Possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos na origem da enxaqueca.	26
Figura 2: Ergotamina e Sumatriptano considerados os fármacos anti-enxaqueca mais utilizados no mundo e nas regiões da Organização Mundial de Saúde.....	32
Figura 3: Fármacos Profiláticos mais utilizados na Enxaqueca, no Mundo e regiões da Organização Mundial de Saúde.....	37
Figura 4: Pontos de estimulação no tratamento de cefaleias.	55

Índice de Tabelas

Tabela 1: As Cefaleias comuns em cuidados primários.....	17
Tabela 2: Sinais e Sintomas característicos da enxaqueca sem aura e da enxaqueca com aura.	20
Tabela 3: Anti-inflamatórios não Esteróides (AINEs) e Analgésicos utilizados no tratamento sintomático da enxaqueca.....	30
Tabela 4: Tratamento Sintomatológico da Enxaqueca: Derivados Ergotamínicos e Triptanos e respectivas dosagens utilizadas.	33
Tabela 5: Grastrocinéticos e Anti-Eméticos utilizados no tratamento sintomático da enxaqueca e respectivas dosagens.	35
Tabela 6: Tratamento Profilático da Enxaqueca.....	36
Tabela 7: Tratamento Farmacológico das Cefaleias de Tensão.	40
Tabela 8: Antidepressivos utilizados no Tratamento Sintomático da cefaleia de Tensão.	42
Tabela 9: Tratamento Farmacológico da Cefaleia em Salvas	45
Tabela 10: Tratamento Profilático da cefaleia em Salvas.	48

Lista de Abreviaturas

CBT – Cognitive Behavioural Therapy

CTA – Cefaleia Trigémico-Autonómica

DCA – Depressão Cortical Alastrante

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

ECG – Electrocardiograma

IHC – Sociedade Internacional de Cefaleias

OMS – Organização Mundial de Saúde

TGVS – Sistema Trigeminovascular

I. Introdução

As Cefaleias (do grego *kephale*, cabeça, e *algos*, dor) são, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma das doenças mais comuns do sistema nervoso. No entanto, como a maioria das pessoas sofre de cefaleias pelo menos uma vez na sua vida, continua a tratar-se de uma enfermidade algo desvalorizada, mal diagnosticada e, sobretudo, mal tratada. Em certos casos, pode tornar-se uma doença grave e incapacitante, mas ainda existe um grande número de doentes que não é correctamente diagnosticado. (The World Health Organization, 2011)

Tendo em conta que se trata de uma doença que pode afectar todas as idades, raças, áreas demográficas e níveis sociais, torna-se importante diagnosticá-la correcta e atempadamente. Como doença crónica, pode aumentar a susceptibilidade para outro tipo de doenças. Incide maioritariamente em pessoas activas (18-65 anos), afectando a qualidade de vida, e em consequência, a produtividade a nível profissional. (The World Health Organization, 2011, 2012) Alguns estudos realizados, sobretudo na Europa, para avaliar o impacto que as Cefaleias têm numa sociedade, demonstram que (sobretudo as enxaquecas), além da produtividade profissional (que acarreta custos económicos à sociedade), afectam significativamente a vida de uma pessoa em aspectos a nível pessoal e social, como a incapacidade que a pessoa pode vir a ter assim com problemas familiares, conjugais, entre outros. (Stovner & Andrée, 2008)

Segundo um estudo efectuado pela OMS, cerca de 50% das pessoas trata a cefaleia sem recorrer a profissionais de saúde. (The World Health Organization, 2011) Além das cefaleias serem uma doença, também podem ser consequência de outros problemas de saúde. É importante, então, incentivar as pessoas a procurar ajuda profissional, pois nem sempre se tratando os sintomas, se está a resolver o problema. Além das cefaleias serem uma doença, também podem ser consequência de outros problemas de saúde. Existem vários tipos de cefaleias e o mecanismo das mesmas não é igual entre si, o que leva a utilização de terapêuticas diferentes. Recorrendo à ajuda médica, é possível diagnosticar correctamente o tipo de cefaleia, despistar outros possíveis problemas de saúde e aplicar o tratamento mais correcto. Infelizmente, ainda só uma pequena percentagem dos doentes recorre a um especialista na área.

Nesta monografia, pretende-se perceber melhor como se distingue cada cefaleia através do quadro de sintomas típicos da mesma, o que pode estar na origem das mesmas

e as variadas opções terapêuticas que, hoje em dia, estão disponíveis ou em estudo, ajudam a contornar esta patologia, que muitas vezes é desvalorizada.

Tendo em conta que se trata de uma área muito vasta em contínua investigação, irão apenas ser abordadas as cefaleias mais comuns e as mais preocupantes: enxaqueca, cefaleia de tensão, cefaleia em salvas, e uma pequena abordagem sobre cefaleias por uso excessivo de medicamentos.

Na realização desta monografia, foram utilizadas várias ferramentas de pesquisa tal como PubMed, Cochrane Library e B-on.

II. Cefaleias

1. Etiologia

A Cefaleia, além de ser uma doença, é um dos sintomas associados a outros tipos de doenças. Conforme os sinais que se observavam, de forma a elucidar melhor os profissionais de saúde, ajudando-os a perceber posteriormente qual a melhor forma de tratar o problema, houve necessidade de classificar cada tipo de cefaleia.

A Sociedade Internacional de Cefaleias (IHS) dividiu as cefaleias em 2 grandes grupos: Cefaleias Primárias (ou Idiopáticas) e Cefaleias Secundárias (ou Sintomáticas). Hoje em dia, existem imensos subtipos de Cefaleias, sobretudo pertencendo ao grupo das Cefaleias Secundárias. (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013) No entanto, esta monografia irá focar maioritariamente os tipos de cefaleias mais comuns e preocupantes para a sociedade: Enxaqueca, Cefaleia de Tensão, Cefaleia em Salva e Cefaleia por abuso/excesso de medicamentos. (World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007)

Tabela 1: As Cefaleias comuns em cuidados primários.

Adaptado de: World Health Organization & European Headache Society (2007) *Aids for management of common headache disorders in primary care*

Enxaqueca	Geralmente episódica, ocorrendo em 12-16% da população geral, maioritariamente nas mulheres num ratio 3:1 (homem)
Cefaleia de Tensão	Geralmente episódica, afectando 80% das pessoas, pelo menos em 11% ocorre frequentemente. E em 2-3% dos adultos e algumas crianças é crónica, ocorrendo diversas vezes numa semana.
Cefaleia em Salva	Intensa e frequentemente recorrente mas crises de cefaleia de curta duração, afectando até 3 em 1000 homens e até 1 em 2000 mulheres

Cefaleia por uso excessivo de medicamentos	Síndrome de dor de cabeça crônica diária ocorrendo em cerca de 3% dos adultos, com um ratio de 5 mulheres para cada homem, e em 1% das crianças e adolescentes; É uma cefaleia secundária, mas ocorre apenas como complicação de uma cefaleia já existente, geralmente enxaqueca ou cefaleia de tensão
---	--

1.1. Cefaleias Primárias

Neste grupo estão inseridas as cefaleias onde o sintoma é considerado a doença, isto é, não advêm de outro tipo de doenças. É também o mais preocupante, uma vez que uma grande percentagem das cefaleias diagnosticadas no Mundo são primárias e têm vindo a aumentar. (Stovner & Andree, 2010) Contrariamente ao que se possa pensar, a Enxaqueca não é a cefaleia mais frequente, mas sim a Cefaleia de Tensão, e assim se tem mantido ao longo do tempo. (Stovner & Andree, 2010; The World Health Organization, 2012; World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007; World Health Organization, 2014) Na Tabela 1: As Cefaleias comuns em cuidados primários., encontram-se os dados de prevalência das cefaleias que são mais comuns, realizados em 2007 pela OMS e pela Sociedade Internacional de Cefaleias. Em 2010, Stovner & Andree referem que cerca de 60% dos casos são diagnosticados como cefaleias de tensão; 15% como enxaquecas, sendo as cefaleias em salvas as menos frequentes, correspondendo apenas a cerca de 0,2-0,3%.

Muitos estudos têm sido realizados sobre a prevalência das cefaleias e tem sido verificado na maioria deles, que grande percentagem dos doentes são mulheres, havendo menos casos de cefaleias em homens e crianças. (Mogil, 2012; Stovner & Andree, 2010) A razão desta discrepância em função da idade e do sexo não é totalmente esclarecida. Mogil (2012) avaliou algumas hipóteses, que podem ser consideradas úteis na compreensão dessas mesmas diferenças percentuais. Estas incidem na procura de cuidados de saúde, referindo que possivelmente as mulheres procuram mais vezes os serviços de saúde do que os homens; que as mulheres poderão ser mais sensíveis e intolerantes à dor, relativamente aos homens; ou que as mesmas são também mais susceptíveis à dor crónica. Alguns estudos mencionados neste artigo, referem que o ciclo menstrual das mulheres afecta muito a sua capacidade para suportar dor, mostrando evidência de que na fase folicular, por exemplo, as mesmas têm um limiar de dor e

tolerância mais elevado a vários tipos de dores, excepto dor eléctrica (tipo de dor associado às cefaleias). Esta só apresenta limiares mais elevados na fase lútea. É discutido, ainda, o efeito que as hormonas femininas têm na capacidade de uma mulher tolerar a dor, revelando-se que, no caso de administração de estradiol e progesterona em fêmeas ovariectomizadas se verifica que as mesmas causam hipoalgesia, isto é, conferem uma menor sensibilidade à dor. (Mogil, 2012) Ou seja, as mulheres só apresentam menor limiar de tolerância à dor, em relação aos homens, em certas alturas do período menstrual, dependendo do tipo de dor que está a estudar. Contudo, “estudos sobre dor clínica em humanos são bem mais complexos, com uma infinidade de resultados em ambas as direcções, assim como resultados nulos.” (Mogil, 2012, pág.861)

1.1.1. Enxaqueca

Considerada uma das cefaleias mais comuns, a enxaqueca tem sido muito estudada ao longo dos anos. É uma cefaleia bastante preocupante, tendo sido avaliada como uma das doenças mais incapacitantes existentes no mundo. Steiner et al (2013) referem que o *Global Burden of Disease Survey 2010* classificou a enxaqueca como sendo a terceira doença mais prevalente no mundo, apenas sendo precedida por cáries dentárias (em primeiro lugar do ranking) e cefaleias de tensão. Foi ainda classificada, mundialmente, como a sétima maior causa que leva a incapacidade numa pessoa. (Timothy J. Steiner, Stovner, & Birbeck, 2013) Normalmente afecta pessoas entre os 35 aos 45 anos, no entanto é frequente que os episódios surjam na adolescência, ou até mesmo na infância. (World Health Organization, 2014)

A enxaqueca é classificada pela Sociedade Internacional de Cefaleias essencialmente em 2 subtipos: enxaqueca com aura e enxaqueca sem aura. (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013)

Na Tabela 2: Sinais e Sintomas característicos da enxaqueca sem aura e da enxaqueca com aura., estão resumidos os sinais e sintomas destes dois subtipos. Contudo, não é necessário que um doente apresente todos estes sintomas para se concluir que se trata de enxaqueca. Na enxaqueca com aura, além dos sintomas típicos da enxaqueca sem aura, ocorrem sintomas visuais, como hemianopsia e/ou escotoma cintilante. Por outro lado, outro tipo de sintomas pode surgir, de origem motora e/ou deficiência na fala, mas não é tão frequente. (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013; The World Health Organization, 2011) É frequente a aura preceder a cefaleia, contudo

também pode ocorrer durante ou após o decorrer da mesma. (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013)

Tabela 2: Sinais e Sintomas característicos da enxaqueca sem aura e da enxaqueca com aura.

Adaptado de: *Headache Classification Committee of the International Headache Society (2013) International Headache Classification.*

Enxaqueca sem aura	Enxaqueca com aura
<ul style="list-style-type: none">▪ Duração de 4 a 72 horas▪ Unilateral▪ Pulsátil▪ Dor moderada ou grave▪ Agravada por actividade física▪ Náusea e/ou vômitos▪ Fotofobia▪ Fonofobia	<ul style="list-style-type: none">➤ Mesmos sintomas que a enxaqueca sem aura, acrescentando:<ul style="list-style-type: none">▪ Hemianopsia ou Escotoma cintilante▪ Parestesia unilateral da mão, braço e/ou cara▪ Disfasia (raro)

Nas crianças e adolescentes, as enxaquecas podem manifestar-se de forma ligeiramente diferente. Geralmente, as enxaquecas duram menos tempo do que nos adultos, sendo mais frequente bilateral e menos pulsátil. Por outro lado, o sistema gastrointestinal é fortemente afectado, em relação aos adultos. (World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007)

A frequência com que ocorre a enxaqueca depende muito do ambiente e estilo de vida de cada pessoa. Pode ser muito ou pouco frequente, variando de 1 vez por mês e 1 vez por ano. Alterações que aconteçam na rotina de uma pessoa influencia muito o número de vezes que a mesma possa ter enxaqueca. (The World Health Organization, 2011)

1.1.2. Cefaleia de Tensão (CT)

Como referido anteriormente, a cefaleia de tensão foi classificada como a segunda doença mais prevalente do mundo (80% das cefaleias diagnosticadas são de tensão), sendo uma das cefaleias mais preocupantes dentro dos vários tipos de cefaleias que existem. Existem vários subtipos de cefaleias de tensão, contudo, existem 2 subtipos que requerem mais atenção: cefaleia de tensão episódica frequente e cefaleia de tensão crónica. (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013; World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007) Destes 2 subtipos, a cefaleia de tensão crónica compromete grandemente a qualidade de vida de uma pessoa e confere maior incapacidade que os outros subtipos de cefaleia de tensão. (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013)

Normalmente, inicia-se na adolescência, atingindo o seu máximo por volta dos 30 anos e é bilateral (também pode ser unilateral), e descrita como uma pressão ou aperto na cabeça e /ou pescoço, não pulsátil, podendo ser de intensidade ligeira a moderada. (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013; The World Health Organization, 2011) Esta difere da enxaqueca, no sentido em que não é agravada com a prática de exercício físico, mas por vezes podem ocorrer sintomas de fotofobia ou fonofobia e náuseas ligeiras. Esta, apenas, difere da cefaleia de tensão episódica frequente na frequência das crises. Uma cefaleia de tensão é chamada crónica, quando ocorre, em média, 15 dias ou mais por mês, por mais de 3 meses, podendo ser diária e constante. Por outro lado, a cefaleia de tensão episódica frequente pode ocorrer pelo menos uma vez por mês, mas com uma duração de horas a alguns dias. (World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007)

1.1.3. Cefaleia em Salvas (CS)

A Cefaleia em Salvas pertence a um subtipo designado como Cefaleias trigémino-autónomas (CTA). E também foi dividida em subtipos: cefaleia em salvas episódica e cefaleia em salvas crónica. (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013)

No caso da cefaleia em salvas, ao contrário das outras cefaleias, existe maior incidência nos homens a partir dos seus 20 anos ou até mais velhos (cerca de 40 anos) e que sejam fumadores, contudo as causas que expliquem esta prevalência continuam a ser

desconhecidas. (MacGregor, Steiner, & Davies, 2010; World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007)

Este tipo de cefaleia foi nomeada, pela forma como se manifesta, tendo em conta que ocorre em períodos (salvas) com cerca de 6 a 12 semanas, uma vez ao ano ou dois anos, seguida de períodos suspensos de dor. (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013; MacGregor et al., 2010; World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007)

A IHS descreve este tipo de cefaleias, como uma “dor forte ou muito forte unilateral orbitária, supraorbitária e/ou temporal com duração de 15-180 minutos” (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013, pág.665) Como tal, os doentes que sofrem deste tipo de cefaleias caracterizam-se pela sua inquietação, com imensa dificuldade em dormir e permanecer deitados, principalmente porque a mesma ocorre frequentemente à noite. (MacGregor et al., 2010; World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007) Além destes sintomas principais, a cefaleia em salvas apresenta sintomas e sinais ipsilaterais, tais como hiperemia conjuntival (abundância de sangue no olho) e/ou lacrimejo, congestão nasal ou rinorreia, edema da pálpebra, sudorese facial e da região frontal, sensação de ouvido tapado, miose e/ou ptose. Não têm necessariamente de ocorrer todos estes sintomas e sinais ipsilaterais descritos, sendo um suficiente para confirmar o diagnóstico. (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013; MacGregor et al., 2010; World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007)

1.2. Cefaleias Secundárias

Neste grupo, encontram-se os tipos de cefaleias que originam de outro problema de saúde, isto é, são secundárias à doença principal. A Sociedade Internacional de Cefaleias decidiu dividir este grupo em muitos subtipos, conforme o que leva ao aparecimento da cefaleia e a forma como se manifesta. Destes, existe um subtipo que se destaca bastante: a cefaleia por uso excessivo de medicamentos. (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013)

1.2.1. Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos

Este tipo de cefaleia advém de uma preexistente, geralmente enxaqueca ou cefaleia de tensão, pela toma contínua e excessiva de medicação destinada a tratar essa cefaleia. A intensidade/gravidade desta cefaleia baseia-se, portanto, na frequência e duração do tratamento da cefaleia preexistente. Este tipo manifesta-se em 15 ou mais dias por mês, dependendo do uso de determinado medicamento nesse tratamento, por mais de 3 meses, atenuando com a interrupção do mesmo. (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013)

Dentro deste grupo, existem outros tipos que foram classificados conforme o medicamento que origina esta cefaleia. Medicamentos tais como Triptanos, Paracetamol, Ácido Acetilsalicílico (AAS) e outros anti-inflamatórios não esteróides (AINE), Opióides, entre outros.

2. Fisiopatologia das Cefaleias

Muitos estudos se têm debruçado sobre os possíveis mecanismos fisiológicos que ocorrem na origem de uma cefaleia, no entanto ainda existem algumas dúvidas relativamente aos mesmos. São estudos muito importantes, no sentido em que, pela compreensão desses mecanismos, permitem o desenvolvimento de terapêuticas mais eficazes no tratamento das cefaleias.

No caso da enxaqueca, existem algumas hipóteses a considerar. Ao longo dos anos, tem vindo a ser discutida a hipótese de que a depressão cortical alastrante (DCA) poderá ser o mecanismo principal responsável na origem de uma crise de enxaqueca. (Pietrobon & Striessnig, 2003; Takano & Nedergaard, 2008) A DCA é uma onda rápida de despolarização que origina uma intensa actividade, seguida de uma supressão da actividade eléctrica neuronal, que pode durar alguns minutos. (Akerman, Holland, & Goadsby, 2011; Pietrobon & Moskowitz, 2014; Takano & Nedergaard, 2008) Esta pode ser desencadeada por estímulos físicos ou químicos. Apesar de ser um processo que implica uma enorme carga energética no tecido cerebral, não existem indícios de que cause morte celular ou até mesmo danos a longo prazo no cérebro. (Pietrobon & Moskowitz, 2014) Contudo, o tecido cortical sofre uma redução intensa da pressão de O₂, uma vez que, durante a DCA, existe um enorme consumo do mesmo, ultrapassando o aporte normal de oxigénio existente a nível vascular. Como tal, momentaneamente existe hipoxia, que leva em seguida a uma vasoconstrição prolongada e redução do fluxo local. (Takano & Nedergaard, 2008) Este fenómeno aparenta explicar o que ocorre durante o aparecimento de aura, uma vez que se verificou que provoca alterações a nível da circulação cortical: uma hiperemia inicial seguida rapidamente de oligoemia, alastrando-se pelo córtex cerebral. (Akerman et al., 2011; Takano & Nedergaard, 2008) Contudo, apesar de haver algumas evidências de que a DCA está na origem da enxaqueca com aura, não é tão certo que o mesmo ocorra na enxaqueca sem aura. (Pietrobon & Striessnig, 2003) Acredita-se que este mecanismo leva à activação do sistema trigeminovascular (TGVS), responsável pela transmissão de estímulos sensitivos da vasculatura craniana para o cérebro. Crê-se que através da activação deste sistema, existe uma alteração neurovascular envolvendo neuropéptidos vasoactivos pronociceptivos e proinflamatórios (como substância P, neuroquinina A e calcitonina (CGRP)), presentes neste, justificando o aparecimento dos sintomas típicos de enxaqueca (como a dor pulsátil e agravamento da mesma com actividade física). (Akerman et al., 2011; Pietrobon & Striessnig, 2003) É

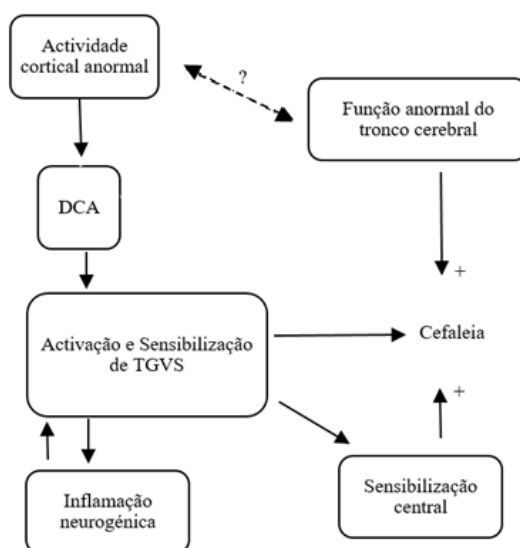
neste ponto que se incide a farmacologia dos triptanos (agonistas dos receptores de serotonina 5-HT_{1B/1D/1F}), provocando a vasocronstricção craniana, inibição neuronal periférica e a inibição da transmissão entre os neurónios do complexo trigeminal. (Ashina, Bendtsen, & Ashina, 2012)

Tem sido igualmente estudada a hipótese de que a existência de disfunções nas estruturas subcorticais, como os núcleos diencefálicos e do tronco cerebral possam estar presentes na cascata de eventos que originam a enxaqueca, tendo em conta que estes modulam o processo de activação do TGVS. (Akerman et al., 2011; H. Diener et al., 2012; Pietrobon & Striessnig, 2003) E que este poderia estar relacionado com uma actividade cortical anormal que eventualmente despoletaria a DCA (Figura 1). Pietrobon & Striessnig (2003) crêem que poderá ocorrer uma hiperexcitabilidade no córtex cerebral que leva a uma maior susceptibilidade à ocorrência de DCA. Estudos efectuados sobre as mutações dos canais Ca_v2.1 (no gene CACNA1A, que codifica a subunidade α_{1A} destes canais), reguladores da libertação de neurotransmissores em sinapses excitatórias, em doentes com enxaqueca hemiplégica familiar, indicam que na consequência de perda de função, ocorre uma diminuição da libertação de glutamato (neurotransmissor excitatório) e rede de excitabilidade cortical, o que leva a uma maior resistência do córtex à DCA. (Pietrobon & Moskowitz, 2014; Pietrobon & Striessnig, 2003) Esta hipótese relaciona-se com o facto de que, em doentes onde estas mutações não ocorrem, o aumento das concentrações de Ca²⁺ nos dendritos, levam ao aumento dos níveis de glutamato, em que, por sua vez, ocorre aumento nos níveis extracelulares de K⁺. Crê-se que a DCA é despoletada quando estes níveis de K⁺ atingem um limiar elevado numa transmissão excitatória intensa. (Takano & Nedergaard, 2008)

Recentemente, estudos foram realizados sobre as alterações que poderiam ocorrer no cérebro, conforme a frequência com que os doentes tinham enxaquecas. Estes sugerem que a enxaqueca pode ser um factor de risco para modificações estruturais no cérebro, tais como anormalidades na substância branca, lesões típicas de enfarte e alterações volumétricas nas regiões das substâncias branca e cinzenta. Contudo, ainda existem algumas controvérsias relativamente a esta hipótese, que requerem mais estudos e procura de evidências. (Bashir, Lipton, Ashina, & Ashina, 2013)

Figura 1: Possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos na origem da enxaqueca.

Adaptado de: *Neurological Diseases: Neurobiology of Migraine* (2003) Pietrobon & Striessnig



Relativamente à Cefaleia de Tensão, durante muitos anos se relacionou as dores sentidas na mesma, a problemas dos músculos que integram a cabeça. Muitos estudos sugerem que estas dores se devem a contracções excessivas destes músculos, isquémia, e inflamação dos músculos da cabeça e do pescoço. Contudo, estas hipóteses permanecem em estudo, tendo em conta que ainda não existem evidências concretas de que estes mecanismos sejam os responsáveis pela origem desta cefaleia.

A hipótese de que a sensibilidade à dor na miofáscia pericraniana é superior em doentes com este tipo de cefaleia não foi totalmente esquecida, uma vez que foi comprovado que estes doentes têm limiares inferiores à tolerância e detecção de dor a estímulos mecânicos, térmicos e eléctricos, juntamente com alterações na percepção de dor e uma hiperalgesia generalizada em doentes com cefaleia de tensão crónica. (Ashina et al., 2012) Ashina et al. (2012), referem que estes estudos podem indicar que a dor crónica nestes doentes poderá ser explicada pela ocorrência de sensibilização central dos neurónios, tanto a nível do corno da medula espinal como do núcleo trigeminal (ou ambos). Consta também, neste artigo, que se acredita que a sensibilização central tem influência na origem da cefaleia de tensão, tendo em conta que está envolvida na activação da óxido nítrico sintetase. Esta ao ser inibida, assim como o hidróclorido de NG-monometil-L-arginina conseguem reduzir a rigidez dos músculos e a flacidez da miofáscia pericraniana em pacientes com cefaleia de tensão crónica. (Ashina et al., 2012) Além da sensibilização central, alguns autores acreditam que a sensibilidade à dor na

cefaleia de tensão é causada pela activação e sensibilização de nociceptores periféricos, existentes nos aferentes periféricos do músculo, tais como a serotonina e bradiquinina (Ashina et al., 2012; Bendtsen, Fumal, & Schoenen, 2010)

Bendtsen, Fumal, & Schoenen (2010) referem que um estudo revelou que “quando a combinação das substâncias endógenas bradiquinina, serotonina, histamina e prostaglandina E₂ foram injectadas lentamente no músculo trapézio, os pacientes com cefaleia de tensão episódica frequente desenvolveram dores mais fortes e flacidez que os controlos saudáveis”. Além destas suposições, ainda se pensou que poderia haver uma componente genética envolvida, tendo em conta que, pessoas que sofrem desta cefaleia, geralmente têm familiares próximos com a mesma patologia. Contudo, hoje acredita-se que grande percentagem das pessoas, ou mesmo a totalidade, está susceptível ao aparecimento desta cefaleia se for exposta a factores predisponentes, tais como stress e tensão mental. (Ashina et al., 2012; Bendtsen, Fumal, et al., 2010) Baseando-se noutros estudos, Ashina et al. (2012) revelam que o stress pode ser um factor de risco, uma vez que pode induzir mais cefaleias em doentes crónicos, acreditando que, nestas pessoas, existe uma hiperalgesia nas vias de sensibilização à dor. Futuramente, continuarão a ser realizados estudos que permitam compreender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na origem da cefaleia de tensão.

Dentro das cefaleias primárias, a Cefaleia em Salvas é a que confere mais dúvidas quanto aos mecanismos que a originam. Alguns estudos que têm abordado esta cefaleia sugerem que a dilatação vascular, estimulação do nervo trigémeo, efeitos circadianos, libertação de histamina, aumento do número de mastócitos, factores genéticos e activação do sistema nervoso autónomo, poderão contribuir para a origem e manifestação da mesma. (Weaver-Agostini, 2013) Weaver-Agostini (2013) afirma, com base em estudos anteriormente efectuados, que se trata de uma patologia possivelmente com conexões familiares, tendo em conta que a existência de parentes em primeiro grau com cefaleia em salvas, aumentam o risco da pessoa vir a desenvolver a mesma, tendo-se verificado em cerca de 5% dos doentes que a mesma foi herdada. A autora refere, também, que poderá ser consequente de distúrbios nos ritmos circadianos, uma vez que este tipo de cefaleia geralmente se manifesta durante o sono. (Weaver-Agostini, 2013)

A revisão elaborada por Edvinsson, em 2001, refere um estudo efectuado em doentes com cefaleia em salvas episódica durante os seus ataques espontâneos, de forma a detectar se ocorreria a libertação de neuropéptidos locais. Verificou-se um aumento nos níveis sanguíneos de calcitonina e péptido intestinal vasoactivo, sendo possível afirmar que a

activação do sistema trigeminovascular e do sistema nervoso parassimpático estão envolvidos na origem da cefaleia em salvas. (Edvinsson, 2001)

3. Terapêutica

Tendo em conta a prevalência de cefaleias em todo o mundo, soluções de tratamento ou até mesmo de prevenção são cada vez mais estudadas. Ao longo dos anos têm sido feitas algumas descobertas nesta área, no entanto, é algo que requer constante actualização, uma vez que existem muitos tipos de cefaleias e que a mesma terapêutica não se aplica a todas de igual forma. Geralmente, pensa-se inicialmente em terapêuticas farmacológicas, mas existem também alternativas não farmacológicas que se têm revelado bastante eficazes em alguns casos, sendo então importante considerá-las como medidas terapêuticas no tratamento desta patologia ou até mesmo na sua prevenção.

3.1. Terapêutica Farmacológica

Os fármacos constituem a abordagem principal no tratamento das cefaleias. E como tal, organizações de saúde ou associações que se focam no estudo desta doença, têm-se focado na descoberta de fármacos que consigam contrariar e resolver os sintomas e sinais característicos das mesmas. Guidelines foram criadas por estas associações, de forma a proporcionar ajuda aos profissionais de saúde, sobretudo médicos, sobre os fármacos que melhor se adequam aos sintomas, baseando-se no que se tem vindo a descobrir sobre os mecanismos fisiopatológicos das cefaleias. Como foi referido anteriormente, estes mecanismos continuam em estudos, o que revela que as abordagens terapêuticas também possam sofrer alterações. No entanto, existem fármacos que têm demonstrado ser eficazes, sendo portanto, os principais a ser usados no tratamento das cefaleias.

3.1.1. Enxaqueca

3.1.1.1. Tratamento Sintomático

Antes de se atribuir qualquer tipo de tratamento a um doente que sofra de enxaqueca ou qualquer outro tipo de cefaleia, é necessário avaliar primeiro qual o grau em que se insere. Os fármacos utilizados e suas dosagens diferem consoante o tipo de crise. Em Portugal, a Sociedade Portuguesa de Neurologia e a Sociedade Portuguesa de Cefaleias uniram-se, em 2009, na elaboração de um guia para profissionais de saúde sobre

Recomendações Terapêuticas para Cefaleias. (Monteiro, Ribeiro, Luzeiro, Machado, & Esperança, 2009)

Nas Recomendações Terapêuticas para as Cefaleias, o tratamento da enxaqueca baseia-se em diferentes tipos de crise: leve a moderada, moderada a severa, muito severas e com vômitos. Conforme a crise que o doente apresenta, aplica-se o fármaco ou associação mais adequada.

Ao longo dos anos, a utilização de analgésicos e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) tem sido recorrente na terapêutica para as cefaleias. E, apesar de não serem tratamentos específicos neste tipo de patologia, exercem efeito no alívio das dores sentidas na ocorrência das mesmas, quando se trata de crises leves a moderadas. (MacGregor et al., 2010; Monteiro et al., 2009) Na Tabela 3: Anti-inflamatórios não Esteróides (AINEs) e Analgésicos utilizados no tratamento sintomático da enxaqueca., encontram-se os anti-inflamatórios e analgésicos utilizados no tratamento da enxaqueca, assim como as respectivas marcas e dosagens aplicadas em Portugal. Estudos efectuados relativamente à sua eficácia, fazem que alguns sejam mais utilizados que outros. Em Portugal, exemplos como o Ácido Acetilsalicílico, Diclofenac e Ibuprofeno são geralmente muito requisitados. O Paracetamol continua a ser muito utilizado, não só em Portugal como no resto da Europa. No entanto, estudos demonstram que não é muito eficaz quando actua sozinho (World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007), sendo portanto também associado a outros medicamentos como o ácido acetilsalicílico e cafeína, que se revelaram aumentar a eficácia no tratamento da enxaqueca. (H C Diener, Pfaffenrath, Pageler, Peil, & Aicher, 2005; Goldstein, Silberstein, Saper, Ryan, & Lipton, 2006; Lipton et al., 1998)

Tabela 3: Anti-inflamatórios não Esteróides (AINEs) e Analgésicos utilizados no tratamento sintomático da enxaqueca.

Adaptado de: Monteiro, Ribeiro, Luzeiro, Machado, & Esperança (2009) *Recomendações Terapêuticas para as Cefaleias*

Anti-inflamatórios Não Esteróides (AINEs) e Analgésicos	
Fármacos	Dose diária
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido Acetilsalicílico (Aspirina® ou AAS®) ou Acetilsalicilato de Lisina (Aspegic®) ▪ Cetoprofeno (Profenid®) ▪ Diclofenac (Voltaren®) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 500 a 100 mg ▪ 100 mg ▪ 50-100 mg

▪ Ibuprofeno (Brufen®)	▪ 400-800 mg
▪ Indometacina (Indocid®)	▪ 25-50 mg
▪ Naproxeno (Naprosyn®)	▪ 250-500 mg
▪ Paracetamol (Ben-u-ron®)	▪ 500-1000 mg

Os efeitos adversos dos anti-inflamatórios costumam variar entre as classes, porém existem efeitos que são comuns em todos como náuseas, dispepsia, diarreia, úlceras e hemorragias digestivas, hipersensibilidade, toxicidade renal e hepática. Posto isto, estão contra-indicados nas seguintes situações: Úlcera péptica, Hemorragia, Hipersensibilidade, Insuficiência Renal, Hepática e Cardíaca, Gravidez e Aleitamento. (Infarmed, 2013; Monteiro et al., 2009)

No caso de crises moderadas a severas, já existe necessidade de aplicar terapêuticas mais selectivas. Dois grupos de fármacos, que ajudam a atenuar os sintomas característicos da enxaqueca deste tipo, têm sido muito estudados no que toca aos seus mecanismos de acção, sendo muito conhecidos como medicamentos anti-enxaqueca: os Triptanos e Derivados Ergotamínicos. (Monteiro et al., 2009; The World Health Organization, 2011; World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007)

Dentro destes 2 grupos, os triptanos são os mais utilizados, em comparação aos derivados ergotamínicos, tendo em conta que em alguns estudos se demonstrou que estes apresentam uma eficácia e tolerância superiores. (Christie et al., 2003; Láinez, Galván, Heras, & Vila, 2007; World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007) Actualmente, em Portugal, só é comercializado um medicamento com Tartarato de ergotamina (Migretil®). Porém, trata-se de uma associação com Beladona, Cafeína e Paracetamol, não sendo muito aconselhada a sua utilização, que é contra-indicado em casos de: Enxaqueca Hemiplégica ou Basilar, Hipertiroidismo, Isquémia cardíaca ou das extremidades, Doença hepática ou renal, gravidez e amamentação. (Infarmed, 2013; Monteiro et al., 2009) Alguns dos efeitos adversos descritos são: náuseas, vómitos, dores abdominais, diarreia, contracturas musculares, parestesias, isquemia de órgãos, fibrose mediastínica ou retroperitoneal. (Infarmed, 2013; Monteiro et al., 2009)

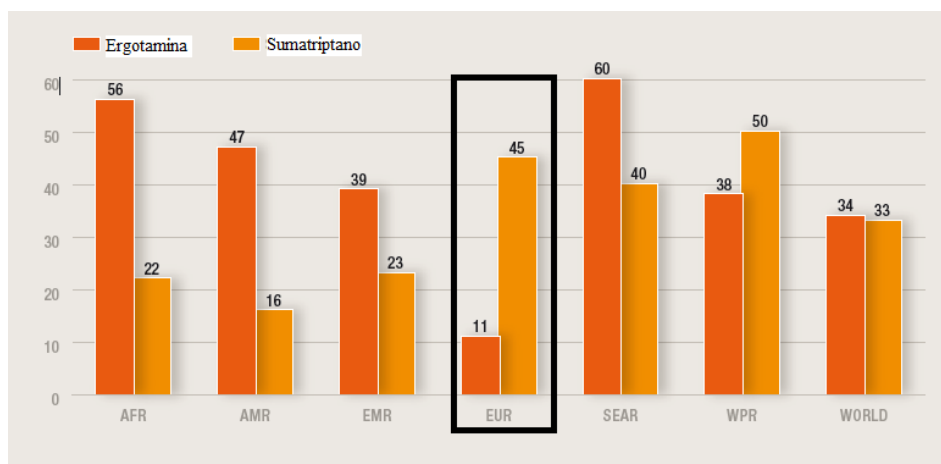
Com base nestas informações, os triptanos são o grupo farmacológico de primeira linha a ser utilizados em crises moderadas a severas. Dentro deste grupo, o Sumatriptano (Imigran®) é o que mais se destaca pela sua eficácia, sendo o mais utilizado, não só em

Portugal, como também noutras partes do Mundo, como se pode constatar na Figura 2: Ergotamina e Sumatriptano considerados os fármacos anti-enxaqueca mais utilizados no mundo e nas regiões da Organização Mundial de Saúde.. (The World Health Organization, 2011)

Figura 2: Ergotamina e Sumatriptano considerados os fármacos anti-enxaqueca mais utilizados no mundo e nas regiões da Organização Mundial de Saúde.

Legenda: AFR – África; AMR – América; EMR – Região Mediterrâneo Oriental; EUR – Europa; SEAR – Região do Sudeste Asiático; WPR – Região do Pacífico Ocidental.

Retirado de: World Health Organization (2011) *Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011*



Este fármaco está disponível em mais do que uma forma farmacêutica, mas revelou-se mais eficaz por via subcutânea. (Monteiro et al., 2009) Estes fármacos são classificados como agonistas selectivos dos receptores de serotonina (5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} e 5-HT_{1F}) e têm comprovada eficácia na inibição da libertação de neuropeptídeos vasoactivos, responsáveis pelos sintomas da enxaqueca. (Ferrari, Goadsby, Roon, & Lipton, 2002)

Estes estão contraindicados em arritmias cardíacas, cardiopatia isquémica, hipertensão não controlada, disfunção hepática, gravidez, amamentação e AVC isquémico. Como efeitos adversos, estão descritas náuseas, tonturas, sonolência, sensação de calor, astenia, boca seca, aperto no pescoço, tórax ou membros, mialgias e parestesias. (Infarmed, 2013; Monteiro et al., 2009)

Tabela 4: Tratamento Sintomatológico da Enxaqueca: Derivados Ergotamínicos e Triptanos e respectivas dosagens utilizadas.

Legenda: SC- subcutâneo.

Adaptado de: Monteiro, Ribeiro, Luzeiro, Machado, & Esperança (2009) *Recomendações Terapêuticas para as Cefaleias*

Derivados da Ergotamina e Triptanos	
Fármacos	Doses diárias
Derivados Ergotamínicos	
<ul style="list-style-type: none"> Tartarato de Ergotamina (Migritel®) 	<ul style="list-style-type: none"> Início: 1- 2 mg Máx/dia: 4 mg
Triptanos	
<ul style="list-style-type: none"> Sumatriptano (Imigran®) 	<ul style="list-style-type: none"> Início: 6 mg (SC)/ 50-100 mg (Oral)/ 10-20mg (Nasal) Máx/dia: 300 mg (oral)/ 12 mg (SC)/ 40 mg (Nasal)
<ul style="list-style-type: none"> Zolmitriptano (Zomig®) 	<ul style="list-style-type: none"> Início: 2,5 mg (Oral)/ 5mg (Nasal)
<ul style="list-style-type: none"> Naratriptano (Naramig®) 	<ul style="list-style-type: none"> Início: 2,5 mg Máx/dia: 5mg
<ul style="list-style-type: none"> Rizatriptano (Maxalt®) 	<ul style="list-style-type: none"> Início: 10 mg Máx/dia: 20 mg
<ul style="list-style-type: none"> Almotriptano (Almogran®) 	<ul style="list-style-type: none"> Início: 12,5 mg Máx/dia: 25 mg
<ul style="list-style-type: none"> Frovatriptano (Migard®/Dorlise®) 	<ul style="list-style-type: none"> Início: 2,5 mg Máx/dia: 5 mg
<ul style="list-style-type: none"> Eletriptano (Relert®) 	<ul style="list-style-type: none"> Início: 40 mg Máx/dia: 80 mg

Ainda sobre a abordagem em caso de crises moderadas a severas, é proposta a associação de fármacos entre gastrocinéticos como a Metoclopramida (Primperam®) com triptanos ou analgésicos ou outra associação entre triptanos e analgésicos. (Monteiro et al., 2009)

No caso do diagnóstico de enxaqueca ser de grau muito severo, isto é, crises muito prolongadas e refractárias, a Sociedade Portuguesa de Neurologia recomenda a utilização de corticosteróides como a Prednisolona (Lepicortinolo®) numa administração de 40 a

60 mg por dia, durante 3 a 5 dias ou a prescrição de Dexametasona (Oradexon®) por via intramuscular (8 a 16 mg). É também recomendada a utilização de Fenotiazinas como a Clorpromazina (Largatil®), comumente utilizada como anti-psicótico, quer por via intramuscular ou endovenosa (25 a 50 mg); e a Prometazina (Fenergan®), pertencendo à classe dos anti-histamínicos H1 sedativos, por via intramuscular (50 mg). (Monteiro et al., 2009)

Algumas das crises são também acompanhadas de náuseas e vômitos. Como tal, houve a necessidade de introduzir na terapêutica farmacológica, a utilização de anti-eméticos. Em concreto, não tratam a origem da enxaqueca, mas servem como terapêutica adjuvante no alívio destes sintomas, é utilizada, sobretudo, a Metoclopramida (Primperan®) (Monteiro et al., 2009; Schulman & Dermott, 2003; The World Health Organization, 2011; World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007)

Tabela 5: Gastrocínéticos e Anti-Eméticos utilizados no tratamento sintomático da enxaqueca e respectivas dosagens.

Legenda: IM- intramuscular; EV- endovenoso.

Adaptado de: Monteiro, Ribeiro, Luzeiro, Machado, & Esperança (2009) *Recomendações Terapêuticas para as Cefaleias*

Gastrocínéticos/ Anti-Eméticos	
Fármacos	Doses diárias
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metoclopramida (Primperan®) ▪ Domperidona (Cinet®) ▪ Cloropromazina (Largactil®) ▪ Prometazina (Fenergan®) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 – 20 mg (Rectal/IM ou EV) ▪ 10 – 60 mg (Rectal ou IM) ▪ 25 – 50 mg (IM ou EV) ▪ 50 mg (IM)

Os anti-eméticos mais utilizados são a Metoclopramida (Primperan®) e a Domperidona (Cinet®), no entanto no casos das crises de vômito serem mais intensas, é recomendada a utilização de Cloropromazina (Largactil®) ou da Prometazina (Fenergan®). (Monteiro et al., 2009) A Sociedade Portuguesa de Neurologia refere ainda a utilização dos antagonistas 5-HT₃, como o Granisetron e o Ondasetron, que geralmente são utilizados como anti-eméticos após tratamentos de radioterapia e quimioterapia, em doentes cancerosos.

Efeitos adversos dos antieméticos incluem sonolência, astenia, vertigens, sintomas extrapiramidais, galactorreia e amenorreia. Estão, assim, contra-indicados em casos de obstrução ou hemorragia gastrointestinal, feocromocitoma, Epilepsia e Síndrome Extrapiramidal. (Infarmed, 2013; Monteiro et al., 2009)

3.1.1.2. Profilaxia

Tendo em conta a forma como a enxaqueca pode influenciar a qualidade de vida de uma pessoa, tornou-se importante arranjar soluções que pudessem ajudar a evitar essas crises. Assim sendo, a terapêutica profilática destina-se a pessoas que se sintam incapacitadas no seu dia a dia e de forma a prevenir o aparecimento destas crises. Os tratamentos são variáveis, entre 3 a 6 meses, e dependem do fármaco que está a ser utilizado. (Monteiro et al., 2009)

Em Portugal, a Sociedade Portuguesa de Neurologia considera que existem alguns grupos terapêuticos pertinentes como profilaxia na enxaqueca. Estes estão descritos na Tabela 6: Tratamento Profilático da Enxaqueca..

Tabela 6: Tratamento Profilático da Enxaqueca.

Adaptado de: Monteiro, Ribeiro, Luzeiro, Machado, & Esperança (2009) *Recomendações Terapêuticas para as Cefaleias*

Fármacos	Doses diárias
β-bloqueantes	
<ul style="list-style-type: none"> Propranolol (Inderal®) Atenolol (Tenormin®) Metoprolol (Lopresor®) 	<ul style="list-style-type: none"> 40 – 320 mg/dia 50 – 100 mg/dia 50 – 200 mg/dia
Antagonistas do Cálcio	
<ul style="list-style-type: none"> Verapamil (Isoptin®) Flunarizina (Sibelium®) 	<ul style="list-style-type: none"> 240 – 320 mg/dia 5 – 10 mg/dia
Antidepressivos	
<ul style="list-style-type: none"> Amitriptilina (ADT®) Fluoxetina (Prozac®) Doxepina (Quitaxon®/Sinequan®) Sertralina (Zoloft®) Paroxetina (Seroxat®) Fluvoxamina (Dumyrox®) 	<ul style="list-style-type: none"> 10 – 150 mg/dia 20 – 30 mg/dia 25 – 150 mg/dia
Anticonvulsivantes	
<ul style="list-style-type: none"> Valproato de Sódio (Diplexil®) Gabapentina (Neurontin®) Topiramato (Topamax®) 	<ul style="list-style-type: none"> 800 – 1500 mg/dia 1,5 – 3 mg/dia
Anti-inflamatórios Não Esteróides	
<ul style="list-style-type: none"> Cetoprofeno (Profenid®) Ibuprofeno (Brufen®) Naproxeno (Naprosyn®) Ácido Acetilsalicílico (AAS®/Aspirina®) Ácido Mefenâmico 	<ul style="list-style-type: none"> 500 – 1000 mg/dia 500 – 1000 mg/dia 250 – 750 mg/dia

Os beta-bloqueantes são considerados os fármacos de 1ª linha na profilaxia da enxaqueca, não só em Portugal, mas também noutros países da Europa e fora desta (Figura 3: Fármacos Profiláticos mais utilizados na Enxaqueca, no Mundo e regiões da Organização Mundial de Saúde.) , excepto quando contra-indicado. Destes, o Propanolol

(Inderal®) e o Metoprolol (Lopresor®) são os que conferem maior eficácia, tendo sido recomendados por vários autores. (Diamond & Medina, 1976; Holroyd, Penzien, & Cordingley, 1991; Kangasniemi & Hedman, 1984; Olsson et al., 1984; T J Steiner, Joseph, Hedman, & Rose, 1987)

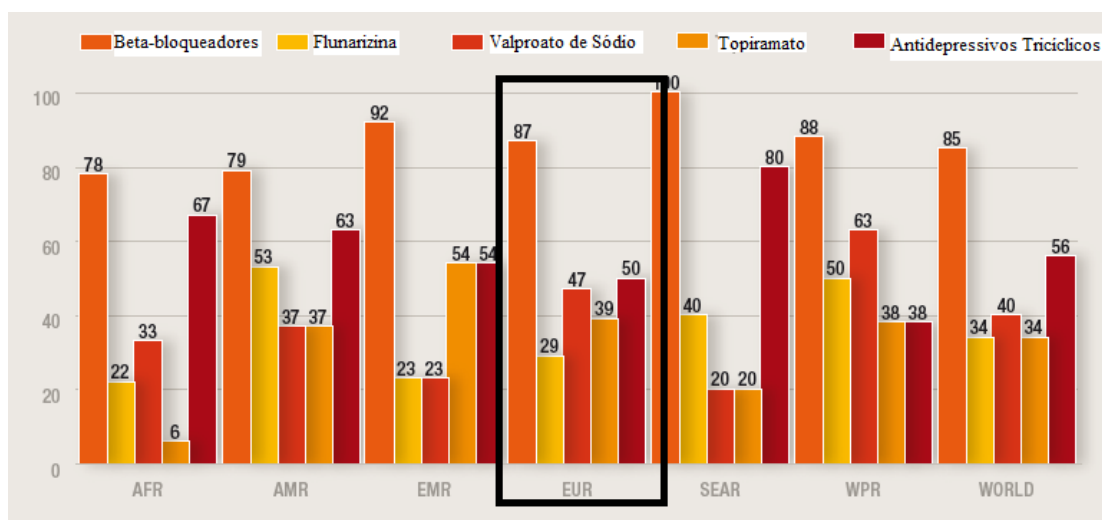
Este grupo apresenta reacções adversas como: bradicardia, hipotensão, pesadelos, sonhos vívidos, insónias, depressão, impotência, fadiga, extremidades frias, alterações gastrointestinais, síndrome de privação e dispneia. (Monteiro et al., 2009)

Estão contraindicados em casos de hipotensão, isquemia das extremidades, insuficiência cardíaca congestiva, doença de Raynaud, Diabetes mellitus do tipo 1, bradiarritmia, DPOC e asma. (Monteiro et al., 2009)

Figura 3: Fármacos Profiláticos mais utilizados na Enxaqueca, no Mundo e regiões da Organização Mundial de Saúde.

Legenda: AFR – África; AMR – América; EMR – Região Mediterrâneo Oriental; EUR – Europa; SEAR – Região do Sudeste Asiático; WPR – Região do Pacífico Ocidental.

Retirado de: World Health Organization (2011) *Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011*



Baseando-se noutros estudos, a Sociedade Portuguesa de Neurologia, considera que o uso de anti-histamínicos também poderá ser útil na prevenção da enxaqueca. Refere-se à utilização de Ciproheptadina e Pizotifeno. No entanto, ainda não são comercializados em Portugal. (Monteiro et al., 2009; Rizzoli, 2013)

Os antagonistas do cálcio como a Flunarizina (Sibelium®) e o Verapamil (Isoptin®) têm-se demonstrado eficazes em alguns estudos, sendo a Flunarizina a mais utilizada e recomendada. (H. C. Diener et al., 2002; Sørensen et al., 1991) São referidos ainda estudos efectuados sobre o Diltiazem, Nifedipina e Nimodipina, mas estas revelaram-se

como agravantes da enxaqueca ou com eficácia limitada, sendo que o seu uso não é recomendado.(Monteiro et al., 2009) A Flunarizina é contra-indicada na gravidez, parkinsonismo, depressão e obesidade. E pode causar sedação, depressão, aumento de peso e parkinsonismo. Quanto ao Verapamil, este está contra-indicado em casos de bradicardia, bloqueio auriculo-ventricular e hipotensão. Conta como efeitos adversos: bradicardia, hipotensão, obstipação e bloqueio auriculo-ventricular. (Monteiro et al., 2009; Rizzoli, 2013)

Também tem sido estudada a possível utilização de antidepressivos como profilaxia da enxaqueca. E apesar de não serem fármacos de 1ª linha, existem evidências que revelam bons resultados. A Amitriptilina (ADT®) foi um dos fármacos que apresentou maior eficácia, no entanto, as dosagens podem variar muito de pessoa para pessoa, conforme o tipo de crise que podem ter. (Holland et al., 2012b; Ziegler, Aryeh Hurwitz, Preskorn, Ruth Hassanein, & Judy Seim, 1993) Ainda assim, os outros antidepressivos também são boas opções a considerar.(Monteiro et al., 2009) Tendo em conta os efeitos terapêuticos dos antidepressivos, alguns dos efeitos adversos incluem sonolência, fadiga, boca seca, aumento de peso, alteração da tensão arterial, náuseas, obstipação, perturbação da visão, taquicardia, excitação do SNC, tremor, anorexia, alterações gastrointestinais e dermatopatias. O seu uso está, portanto, contra-indicado nos doentes com glaucoma, hipertrofia prostática, gravidez, amamentação, hipoglicémia. (Monteiro et al., 2009)

Anti-epilépticos ou anticonvulsivantes como o Valproato de Sódio (Diplexil®), Gabapentina (Neurontin®) e o Topiramato (Topamax®), revalaram-se igualmente úteis na profilaxia da enxaqueca. (H. Diener et al., 2012; Freitag et al., 2002; Holland et al., 2012b; Mei et al., 2004; Monteiro et al., 2009; Wenzel, Schwarz, & Padiyara, 2004)

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) têm sido estudados ao longo dos anos. São fármacos que têm várias utilizações, tendo sido também estudada a sua prestação nos cuidados terapêuticos da enxaqueca. Contudo, não são dos fármacos mais eficazes usados em profilaxia, ainda assim exercem algum efeito.(Holland et al., 2012a) De todos os listados na Tabela 6: Tratamento Profilático da Enxaqueca., o Naproxeno (Naprosyn®) é o que apresenta melhores resultados quando comparado com o uso de placebo ou outros anti-inflamatórios, incluído o Ácido Acetilsalicílico.(Bellavance, Bellavance, J, Meloche, & P., 1990) Contudo a Sociedade Portuguesa de Neurologia recomenda o seu uso apenas em enxaquecas de origem menstrual ou outras que sejam mais fáceis de prever, tendo em conta que se afirma que a longo prazo poderá não ser uma terapêutica segura. (Monteiro et al., 2009)

Assim como se recomenda o uso de Naproxeno em enxaquecas mentruais, a utilização de estrogénios também é sugerida. E no caso de mulheres que já fazem estrogénio habitualmente, isto é, pílula, recomenda-se a prolongação do seu uso (não fazer a pausa dos 7 dias em cada mês). (Monteiro et al., 2009)

Por fim, ainda no que se refere à terapêutica profilática na enxaqueca, considera-se que a Vitamina B2 (Riboflavina) possa ter um papel útil.(Schoenen, Jacquy, & Lenaerts, 1998) No entanto, ainda são poucos os estudos que existem sobre a sua eficácia e os resultados são controversos.

3.1.2. Cefaleia de Tensão

3.1.2.1. Tratamento Sintomático

Tendo em conta a prevalência da cefaleia de tensão no Mundo, possíveis alternativas eficazes no tratamento da mesma são particularmente estudadas. Contudo, como ainda se desconhece os seus mecanismos fisiopatológicos, não existem tratamentos totalmente eficazes.

Como se acredita que o mecanismo que está na origem das cefaleias de tensão está relacionado com os músculos da cabeça e do pescoço, os três grupos no combate às cefaleias de tensão são os analgésicos, os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e miorrelaxantes centrais, como os que estão descritos na Tabela 7: Tratamento Farmacológico das Cefaleias de Tensão.. (Monteiro et al., 2009; World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007)

Quando se trata de uma cefaleia de tensão episódica, as dores poderão ser leves a moderadas. E neste caso, as dores podem ser facilmente controladas com o uso de analgésicos ou anti-inflamatórios. (Prior, Cooper, May, & Bowen, 2002; T J Steiner, Lange, & Voelker, 2003) Porém, este efeito tende a diminuir conforme a frequência destas cefaleias, ou seja, não são eficazes quando estamos perante uma crise de cefaleia de tensão crónica. Como tal, não se recomenda o seu uso neste tipo de crise. (Bendtsen, Evers, et al., 2010; Monteiro et al., 2009; World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007)

Relativamente aos anti-inflamatórios, estes são recomendados mas com uma certa precaução, pois o seu uso regular pode originar outro tipo de cefaleias referidas nesta

monografia, como as cefaleias por excesso de medicamentos.(Monteiro et al., 2009) Além, desse facto, ainda se trata de um grupo farmacológico que, como todos os outros, apresenta efeitos adversos com o seu uso recorrente. É de alertar, então, os doentes, tendo em conta que se tratam de fármacos que não necessitam de receita médica (classificados como medicamentos *over-the-counter*).

A utilização do grupo dos miorrelaxantes centrais é recomendado mas não por longos períodos. Tanto os estudos efectuados sobre a Tizanidina como para a Ciclobenzaprina demonstraram uma certa eficácia no tratamento sintomático da cefaleia de tensão, no entanto os analgésicos e anti-inflamatórios não esteróides continuam a ser mais eficazes e adequados, desde que usados com precaução. (Bendtsen, Evers, et al., 2010; Monteiro et al., 2009)

Tabela 7: Tratamento Farmacológico das Cefaleias de Tensão.

Adaptado de: Monteiro, Ribeiro, Luzeiro, Machado, & Esperança (2009) *Recomendações Terapêuticas para as Cefaleias*

Fármacos	Dose diária
Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs) e Analgésicos	
▪ Ácido Acetilsalicílico (AAS®/Aspirina®)	▪ 500-1000 mg/dia
▪ Ibuprofeno (Brufen®)	▪ 400-800 mg/dia
▪ Naproxeno (Naprosyn®)	▪ 250-500 mg/dia
▪ Paracetamol (Ben-u-ron®)	▪ 500-1000 mg/dia
Miorrelaxantes centrais	
▪ Orfenadrina (Norflex®)	▪ 100-200 mg/dia
▪ Ciclobenzaprina (Flexiban®/ Mioryx®)	▪ 20-40 mg/dia
▪ Tizanidina (Sirdalud®)	▪ 6-18 mg/dia

3.1.2.2. Profilaxia

A aplicação de terapêutica profilática na cefaleia de tensão adequa-se mais concretamente aos casos crónicos da mesma. Sendo que estes doentes podem desenvolver estados depressivos, o grupo dos antidepressivos tricíclicos é o mais utilizado na sua prevenção.

A sua utilização ao longo dos anos tem sido muito frequente, com comprovada eficácia em relação a outras abordagens preventivas. Dentro deste grupo, a Amitriptilina tem sido

muito útil, tendo em conta que é o antidepressivo mais estudado e com maior número de evidências que comprovam os seus benefícios. (Bendtsen, Evers, et al., 2010; Monteiro et al., 2009) Contudo, os outros antidepressivos também exercem um papel eficaz, sobretudo a Venlafaxina. (Bendtsen, Evers, et al., 2010; Monteiro et al., 2009) Nas *guidelines* elaboradas por Bendtsen, Evers, et al. vem ainda referido que a Mirtazapina demonstrou bons resultados numa dose de 30mg/dia, em doentes que já não respondiam bem ao tratamento com Amitriptilina. (Bendtsen, Evers, et al., 2010) No entanto, não há evidência de que esta seja usada em Portugal, neste contexto.

Alguns estudos efectuaram-se sobre a potencial utilidade da toxina botulínica, porém existem algumas controvérsias sobre o seu benefício nas cefaleias. Alguns autores referiram que esta poderia ser utilizada na profilaxia da cefaleia de tensão crónica. (Monteiro et al., 2009) Por outro lado, outros autores afirmam que não exerce efeito significativo, ou até mesmo nenhum efeito neste aspecto. (Bendtsen, Evers, et al., 2010; World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007)

Tabela 8: Antidepressivos utilizados no Tratamento Sintomático da cefaleia de Tensão.

Adaptado de: Monteiro, Ribeiro, Luzeiro, Machado, & Esperança (2009) *Recomendações Terapêuticas para as Cefaleias*

Fármacos	Dose diária
Antidepressivos (1^a, 2^a e 3^a geração)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amitriptilina (ADT®) ▪ Nortriptilina (Norterol®) ▪ Imipramina (Tofranil®) ▪ Clorimipramina (Anafranil®) ▪ Doxepina (Quitaxon®/Sinequan®) ▪ Maprotilina (Ludiomil®) ▪ Trazodona (Triticum ®/Trazone®) ▪ Mianserina (Tolvon®) ▪ Dotiepina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10-150 mg/dia ▪ 50-150 mg/dia ▪ 25-150 mg/dia ▪ 25-150 mg/dia ▪ 25-150 mg/dia ▪ 75-200 mg/dia ▪ 100-300 mg/dia ▪ 15-30 mg/dia ▪ 75-150 mg/dia
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paroxetina (Seroxat®) ▪ Sertralina (Zoloft®) ▪ Fluoxetina (Prozac®) ▪ Venlafaxina (Efexor®/Efique®/Zarelax®) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10-40 mg/dia ▪ 50-100 mg/dia ▪ 20-60 mg/dia ▪ 75-150 mg/dia

A Sociedade Portuguesa de Neurologia refere ainda um estudo que comprovou a eficácia, ainda que moderada, do aminoácido 5-hidroxitriptofano, sendo que poderá ser uma hipótese a considerar. Contudo, tendo em conta que ainda não existem muitos estudos sobre este, não se recomenda como uma das primeiras hipóteses de tratamento profilático.(Monteiro et al., 2009)

3.1.3. Cefaleia em Salvas

Tendo em conta que os mecanismos que despoletam a cefaleia em salvas não estão totalmente esclarecidos, as soluções terapêuticas que existem hoje em dia são algumas suposições, baseadas em estudos efectuados nesta área. Ainda que essas dúvidas permaneçam, algumas têm sido muito úteis quer no tratamento sintomatológico, quer na profilaxia. E é com base nesses dados, que se faz o aconselhamento.

3.1.3.1. Tratamento Sintomático

Com base nas Recomendações Terapêuticas para as Cefaleias, o tratamento baseia-se no combate das crises, quer estas sejam episódicas ou crónicas. Assim sendo, existem dois tratamentos possíveis que têm demonstrado bastante eficácia, sendo considerados como tratamentos de 1ª linha: Oxigenoterapia e Sumatriptano. (Leone et al., 2009; Martelletti, 2015; Monteiro et al., 2009; World Health Organization & European Headache Federation (EHF), 2007)

Estudos efectuados sobre a eficácia da oxigenoterapia a 100%, revelaram que esta terapêutica, administrada por máscara monobárica é muito útil no tratamento de grande percentagem das crises. Trata-se de uma terapêutica bastante vantajosa, uma vez que não apresenta efeitos adversos e consegue combater com sucesso as crises durante alguns dias. (Bussone & Rapoport, 2010; Donnet, Valade, & Fontaine, 2015; Leone et al., 2009; Mh et al., 2009; Monteiro et al., 2009)

Do grupo dos triptanos, o Sumatriptano é o que se utiliza em 1ª linha, revelando grande eficácia, sobretudo quando administrado por via subcutânea. Geralmente é administrado sozinho, mas em crises muito frequentes, deverá ser associado a outra terapêutica, geralmente à oxigenoterapia. (Donnet et al., 2015; Leone et al., 2009; Monteiro et al., 2009) Ainda existem estudos sobre outras vias de administração do Sumatriptano, no entanto, não conferem a mesma eficácia que a via subcutânea. (Leone et al., 2009; Monteiro et al., 2009) Também é considerada a utilização do Zolmitriptano, contudo este revelou ter um efeito mais lento que o Sumatriptano. (Monteiro et al., 2009)

Relativamente à utilização de Tartarato de Ergotamina, esta vem sendo utilizada neste tipo de cefaleias há muito tempo. Contudo, estudos efectuados mais recentemente revelam que é eficaz, mas com escassos resultados positivos. (Lademann, Jansen, Evers, & Frese, 2015) Com base nisto e no facto de a mesma só existir em Portugal, numa associação com outros fármacos, o seu uso deve ter efectuado com precaução, optando por terapêuticas mais eficazes mencionadas anteriormente. (Leone et al., 2009; Monteiro et al., 2009) Na Tabela 9: Tratamento Farmacológico da Cefaleia em Salvas, estão apresentadas duas formas de administração do Tartarato de Ergotamina (via oral e rectal), no entanto, actualmente esta só existe disponível como comprimido (Migritel®), tendo sido o Avamigran® (Tartarato de Ergotamina disponível tanto em comprimido como supositório) revogado em Portugal, assim como a Dihidroergotamina (Migranal®).

Estudos sobre o uso da Lidocaína, revelaram que este exerce efeito no bloqueio da transmissão de dor nas fibras trigeminais, contudo foram obtidos fracos resultados numa abordagem terapêutica eficaz nas cefaleias em salvas, provocando apenas um alívio ligeiro a moderado. (Leone et al., 2009; Monteiro et al., 2009) Tendo em conta estudos mais recentes, é um tratamento pouco recomendado e não existem registos em Portugal de que a mesma seja utilizada. (Lademann et al., 2015)

Tabela 9: Tratamento Farmacológico da Cefaleia em Salvas

Adaptado de: Monteiro, Ribeiro, Luzeiro, Machado, & Esperança (2009) *Recomendações Terapêuticas para as Cefaleias*

Fármacos e Outros	Doses diárias
▪ Oxigénio	▪ A 100% com débito 6-12L/min (Nasal)
Ergotamínicos	
▪ Tartarato de Ergotamina (Migritel®/Avamigran®)	▪ 1-2 mg/dia (Oral)/ 2 mg (Rectal)
▪ Dihidroergotamina (Migranal®)	▪ 1mg/dia (Nasal)
Triptanos	
▪ Sumatriptano (Imigran®)	▪ 6 mg/dia (SC)/ 50-100 mg/dia (Oral)
▪ Zolmitriptano (Zomig®)	▪ 10 mg/dia (Oral)
Anestésicos Locais	
▪ Lidocaína (Xylocaína 4%®)	▪ Solução aquosa, gele a 4% (Nasal)

3.1.3.2. Profilaxia

O tratamento profilático é recomendado essencialmente no controlo do número de crises que uma pessoa possa ter ou até mesmo evitar que estas surjam.

O Verapamil é considerado o fármaco de 1ª escolha, tanto na cefaleia em salvas episódica como na crónica. (Donnet et al., 2015; Lademann et al., 2015; Leone et al., 2009; Monteiro et al., 2009) Ao longo dos anos, os estudos que se têm efectuado sobre o verapamil revelam que este é um dos fármacos mais eficazes na prevenção deste tipo de cefaleias, até aos dias de hoje. (Lademann et al., 2015) Contudo, é necessário cautela no uso deste medicamento. Na prescrição de doses mais elevadas de Verapamil, é recomendável efectuar um ECG, uma vez que este fármaco é um antagonista dos canais de cálcio e como tal poderá provocar depressão cardíaca. (Leone et al., 2009; Monteiro et al., 2009)

Assim como o Verapamil, também o Carbonato de lítio é utilizado em 1ª linha, mas é mais adequado em casos crónicos, embora seja eficaz nos dois tipos. (Donnet et al., 2015; Monteiro et al., 2009) Na utilização deste fármaco, é recomendável que exista monitorização, efectuando testes séricos à presença do mesmo, de forma a evitar toxicidade, sobretudo em doentes que tenham insuficiência renal e insuficiência cardíaca,

tendo em conta que este medicamento está contraindicado em doentes que tenham insuficiência cardíaca e renal graves, assim como na Doença de Addison e Síndrome de Brugada. Alguns dos efeitos adversos do Carbonato de Lítio incluem alterações gastrointestinais, tremor fino, poliúria, polidipsia, aumento de peso e edema. (Donnet et al., 2015; Infarmed, 2014; Monteiro et al., 2009)

Durante muitos anos foi referido o uso de Tartarato de Ergotamina, na profilaxia da cefaleia em salvas, sobretudo nas crises nocturnas. Contudo, hoje em dia, o recurso ao Verapamil tem vindo a substituir o uso do mesmo. Em alguns estudos efectuados nos últimos anos, o Tartarato de Ergotamina já não é considerado tratamento profilático de primeira linha. (Donnet et al., 2015; Lademann et al., 2015; Monteiro et al., 2009)

Durante alguns anos, o Valproato de Sódio (Diplexil®) foi considerado um dos fármacos mais eficazes na prevenção deste tipo de cefaleias, demonstrando em grande parte dos doentes uma redução significativa no número de crises. (Halker, Vargas, & Dodick, 2010; Monteiro et al., 2009; Rozen, 2009) No entanto, em alguns estudos mais recentes verificaram-se percentagens elevadas de eficácia reduzida. (Lademann et al., 2015) Ainda assim, não sendo uma das primeiras hipóteses a ser consideradas, continua a ser utilizado por ser bem tolerado e conseguir exercer uma redução no número de crises. (M. Linde, Mulleners, Chronicle, & McCrory, 2014)

No que se refere à utilização do Topiramato (Topamax®), segundo o que consta nas Recomendações Terapêuticas das Cefaleias, este apresenta resultados satisfatórios numa dose entre 25mg a 200mg, por via oral. (Monteiro et al., 2009) Não sendo a primeira escolha nesta terapêutica, continua a ser uma das opções a considerar, tendo em conta o sucesso obtido em alguns estudos na remissão das crises em alguns doentes e ainda por ser bem tolerado na dose mínima terapêutica. (Halker et al., 2010; Lademann et al., 2015; Rozen, 2009; Weaver-Agostini, 2013)

Ainda que existam outras opções profiláticas, não existem muitos estudos que comprovem uma eficácia satisfatória das mesmas. Medicamentos como a Gabapentina (Neurontin®) e Lamotrigina (Lamictal®), ambos inseridos no grupo dos anticonvulsivantes, e também o Frovatriptano (Dorlise®), que pertence ao grupo dos triptanos. (Monteiro et al., 2009) Relativamente à Gabapentina, na maioria dos estudos realizados, verificou-se uma diminuição do número de crises e até mesmo na intensidade da dor, quando os doentes foram submetidos a uma dose de cerca de 900mg por dia. (Monteiro et al., 2009; Rozen, 2009; Vukovic, Lovrencic-Huzjan, Budisic, & Demarin, 2009)

O uso de corticosteróides é muito frequente na prevenção de cefaleias em salvas, sobretudo como terapêutica de transição, uma vez que são considerados os profiláticos mais rápidos no que se refere à supressão ou diminuição das crises. (Ashkenazi & Schwedt, 2011; Halker et al., 2010; Monteiro et al., 2009; Weaver-Agostini, 2013) A Prednisolona (Lepicortinolo®) e a Dexametasona (Decadron®) são os mais utilizados deste grupo farmacoterapêutico. No entanto, a Metilprednisolona (Solu-Medrol®) também é considerada útil, por administração endovenosa, ao contrário das primeiras duas que são administradas aos doentes na forma oral. (Monteiro et al., 2009) Ainda que tenha sido observada alguma eficácia em doentes crónicos, este grupo é bastante mais eficaz em crises episódicas, sendo que é maioritariamente aconselhado neste tipo de crises. (Halker et al., 2010; Monteiro et al., 2009) Ainda que o seu uso seja muito frequente nos dias de hoje, existem alguns autores que desaconselham o seu uso por acreditar-se que os corticosteróides possam levar ao prolongamento da doença e provocar o fenómeno rebound, isto é, piorar o tipo de crise. (Martelletti, 2015)

É de salientar que o uso prolongado de corticosteróides pode aumentar a probabilidade de o doente vir a desenvolver alguns dos efeitos adversos conhecidos deste grupo, tais como: fraqueza muscular, alterações do ritmo cardíaco, sintomas típicos da Síndrome de Cushing, miopatias, hiperglicémia, osteoporose, alterações gastrointestinais, euforia e agitação. O uso prolongado de corticosteróides também provoca, muitas vezes, uma atrofia adrenal, sendo então indispensável a redução deste uso. Contudo, é de frisar que são medicamentos que não podem ser cessados abruptamente, podendo assim provocar insuficiência aguda da suprarrenal, hipotensão e na pior das hipóteses, morte. Tendo em conta estes efeitos, este grupo está contraindicado, sobretudo, em doentes que sofram de hipertensão arterial, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, úlcera gastroduodenal e osteoporose. (Infarmed, 2013)

Tendo em conta que a Cefaleia em Salvas ocorre principalmente à noite e que um dos possíveis mecanismos que despoleta a mesma possa estar envolvido nos processos circadianos, alguns autores efectuaram estudos usando a Melatonina (Circadin®), conhecida como o marcador do ritmo circadiano presente em humanos. Acredita-se que esta encontra-se reduzida em doentes com este tipo de cefaleia, sobretudo durante uma crise. (Halker et al., 2010) Com base nessa informação, efectuaram-se estudos com várias dosagens, sendo que a administração de 10mg de Melatonina na sua forma oral, ao deitar, revelou ser mais eficaz que as outras dosagens testadas e em doentes que foram administrados com placebo, na remissão das crises. Trata-se de uma boa hipótese a

considerar como método preventivo, não tendo sido verificados efeitos adversos nos estudos decorridos. (Ashkenazi & Schwedt, 2011; Halker et al., 2010; Monteiro et al., 2009; Obermann, Holle, Naegel, Burmeister, & Diener, 2015; Weaver-Agostini, 2013)

Tabela 10: Tratamento Profilático da cefaleia em Salvas.

Adaptado de: Monteiro, Ribeiro, Luzeiro, Machado, & Esperança (2009) *Recomendações Terapêuticas para as Cefaleias*

Fármacos	Doses diárias
Ergotamínicos:	
▪ Tartarato de Ergotamina (Migritel®/Avamigran®)	▪ 1-2 mg/dia (Oral)/ 2 mg/dia (Rectal)
Antagonistas dos Canais de Cálcio:	
▪ Verapamil (Isoptin®)	▪ 240-480 mg/dia (Oral)
Estabilizadores de Humor:	
▪ Carbonato de Lítio (Priadel®)	▪ 600-900 mg/dia (Oral)
Anticonvulsivantes:	
▪ Valproato de Sódio (Diplexil®)	▪ 800-1500 mg/dia (Oral)
▪ Topiramato (Topamax®)	▪ 50-100 mg/dia (Oral)
▪ Gabapentina (Neurontin®)	▪ 900 mg/dia (Oral)
▪ Lamotrigina (Lamictal®)	▪ 100 – 200 mg/dia (Oral)
Triptanos:	
▪ Frovatriptano (Dorlise®)	▪ 2.5-5 mg/dia (Oral)
Corticosteróides:	
▪ Prednisolona (Lepicortinolo®)	▪ 40-80 mg/dia (Oral)
▪ Dexametasona (Decadron®)	▪ 8 mg/dia (Oral)
▪ Metilprednisolona (Solu-Medrol®)	▪ 500-1000 mg (EV)
Hormonas:	
▪ Melatonina (Circadin®)	▪ 10 mg/dia (Oral)

3.2. Terapêutica Não Farmacológica

Hoje em dia, existe imensa procura de alternativas terapêuticas, no que se refere a métodos não farmacológicos. Vários estudos têm sido efectuados nesta área, quer seja com o intuito de encontrar métodos que possam substituir os farmacológicos, quando estes já não exercem efeito ou quando são mais prejudiciais que benéficos, quer seja como adjuvantes dos mesmos. Muitos autores defendem, através de estudos, que a abordagem terapêutica a doentes com cefaleias (seja qual o seu tipo), deve ser feita com base em terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas. Estas alternativas incluem Fisioterapia, CBT (*Cognitive Behavioural Therapy*), Técnicas de relaxamento, Acupunctura e *Biofeedback*.

Nos últimos anos, tem-se ouvido falar cada vez mais na utilização de técnicas comportamentais em vários tipos de doenças, inclusivamente nas cefaleias. Vários estudos foram efectuados sobre como estas técnicas podem ser benéficas no tratamento não farmacológico deste tipo de patologia. As técnicas anteriormente descritas, de certa forma, integram-se na classificação de técnicas comportamentais, onde, de certa forma, a educação do doente é fundamental.

No que se refere à Fisioterapia, esta pode ser útil quando existem problemas musculares (e não só) a nível do pescoço e outras zonas que possam contribuir para o aparecimento de cefaleias. Tem-se revelado particularmente eficaz em pessoas com cefaleia de tensão e enxaqueca, sobretudo na cefaleia de tensão, uma vez que os possíveis mecanismos que a despoletam, muito possivelmente, estão relacionados com problemas musculoesqueléticos. (Fernández-de-Las-Peñas & Cuadrado, 2015) Muitos autores acreditam no potencial desta técnica, mas como uma terapêutica adjuvante, tendo em conta que os estudos que o evidenciam ainda são limitados. (Fernández-de-Las-Peñas & Cuadrado, 2015; Marcus, Scharff, Mercer, & Turk, 1998; Torelli, Jensen, & Olesen, 2004)

Várias técnicas são utilizadas pelos fisioterapeutas na abordagem a doentes com cefaleias, contudo, assim como existem medicamentos mais eficazes, o mesmo ocorre com as mesmas. A técnica utilizada vai ou não ser eficaz conforme o tipo de cefaleia que se pretende tratar. Algumas das técnicas aplicadas incluem a manipulação ou mobilização da coluna vertebral, compressão ou apertos (*strokes*) nos tecidos moles e exercício (aplicado à área afectada). A manipulação da coluna vertebral é considerada como a técnica mais comum utilizada pelos fisioterapeutas na abordagem às cefaleias e é

particularmente aplicada em situações de origem musculoesquelética. Com base nisso, é utilizada em doentes que sofram de cefaleia de tensão e enxaqueca, tendo em conta que grande parte destes doentes apresenta dores a nível do pescoço e sensibilidade pericranial. Ainda que esta seja muito aplicada nestas situações, hoje em dia, a sua utilização não é consensual. Existem muitos autores que discordam da sua eficácia, havendo estudos que comprovam que a mesma não é eficaz neste tipo de doença. No entanto, reconhece-se que possa ser uma mais valia, quando associada a uma terapêutica farmacológica adequada tanto à cefaleia de tensão como na enxaqueca. (Fernández-de-Las-Peñas & Cuadrado, 2015; Medeiros, Lima, & Siqueira, 2012) O mesmo ocorre com as outras técnicas mencionadas. Actualmente, não existe um consenso no que se refere à eficácia das terapias aplicadas aos tecidos moles (compressão e apertos), quer na aplicação de exercícios adequados a este tipo de situações. A Fisioterapia é uma alternativa não farmacológica que ainda requer algum estudo, contudo, no geral acredita-se que esta possa ser benéfica quando se aplicam técnicas direccionadas aos possíveis mecanismos de sensibilização centrais e periféricos responsáveis pela origem das cefaleias. (Fernández-de-Las-Peñas & Cuadrado, 2015)

No que se refere à CBT, considera-se que se trata de um tipo de psicoterapia que se foca em técnicas de comportamento e cognição. Acredita-se que determinados comportamentos que os doentes, que sofrem de cefaleias, têm, aumentam a probabilidade destas aparecerem. Esta técnica divide-se em estratégias cognitivas que permitem avaliar certos tipos de pensamentos prejudiciais, e em estratégias comportamentais, onde se pretende analisar, como o nome sugere, comportamentos que ajudem a despoletar as cefaleias, de forma a ensinar os doentes a contorná-los, como auxílio ao tratamento ou prevenção da patologia. (Fernández-de-Las-Peñas & Cuadrado, 2015)

Fernandez-de-Las-Peñas & Cuadrado (2015) referem certos comportamentos que possam ser factores de risco, tais como: stress, alterações de humor, ataques de pânico, distúrbios alimentares, depressão e distúrbios no sono. Beltran-Alacreu H *et al* (2015) consideram que esta técnica tem cinco pontos chave, como a educação, aquisição de competências, consolidação das mesmas, generalização e manutenção. Com base nisto, pretende-se que o próprio doente saiba reconhecer o que exacerba ainda mais a sua patologia, aprender a contorná-lo e saber manter esse tipo de auto-eficácia no controlo das suas cefaleias. (Beltran-Alacreu, Lopez-de-Uralde-Villanueva, & La Touche, 2015; Penzien, Irby, Smitherman, Rains, & Houle, 2015) Os estudos efectuados sobre esta terapia são pouco consensuais e limitados. Alguns sugerem que, de facto, esta traz

bastantes benefícios no tratamento das cefaleias, tanto da enxaqueca como da cefaleia de tensão (principalmente crises episódicas), contudo consideram que são necessários mais ensaios e estudos que permitam tirar conclusões mais assertivas. (Beltran-Alacreu et al., 2015; Harris, Loveman, Clegg, Easton, & Berry, 2015; MacGregor et al., 2010; Sun-Edelstein & Mauskop, 2012)

A Acupunctura é uma técnica terapêutica, de origem chinesa, que se baseia na inserção de agulhas em pontos estratégicos da pele, provocando analgesia na área afectada. (K. Linde et al., 2009; Vickers et al., 2012) Ainda não se compreende muito bem de que forma a acupunctura actua no mecanismo que origina as cefaleias, no entanto, já tem sido demonstrado que actua nos mecanismos responsáveis pela percepção da dor. (Sun-Edelstein & Mauskop, 2011) Alguns dos estudos efectuados sobre a acupunctura basearam-se na comparação da técnica com a aplicação de agulhas em pontos inespecíficos, algo que nomeiam como *sham acupuncture*. Nestes estudos, verificou-se que os doentes que receberam tratamentos com a “verdadeira” acupunctura notaram uma redução e alívio das suas crises. A acupunctura tem vindo a ser defendida como uma técnica útil em enxaquecas e cefaleias de tensão, tanto em crises episódicas como crónicas, como prevenção das mesmas. (K. Linde et al., 2009; Sun-Edelstein & Mauskop, 2011, 2012) Tendo em conta estes resultados, concorda-se que a acupunctura é uma alternativa não farmacológica ao tratamento e prevenção destas cefaleias. (Láinez et al., 2007; K. Linde et al., 2009; MacGregor et al., 2010)

O *Biofeedback* tem sido outra terapia não farmacológica utilizada nas enxaquecas e cefaleias de tensão, ajudando na redução do número de crises e intensidade com que ocorrem, permitindo diminuir a dependência da terapêutica farmacológica, o que se torna muito útil, tendo em conta que assim se reduz também a probabilidade destes doentes sofrerem efeitos adversos consequentes das mesmas. (Mullally, MS, & Goldstein, 2009; Penzien et al., 2015; Sun-Edelstein & Mauskop, 2011) Segundo Sun-Edelstein & Mauskop (2012), esta técnica baseia-se na colocação de eléctrodos nos músculos frontal, temporal e trapézio, de forma a transmitir-lhes informação sobre o grau de tensão da cefaleia nestes músculos, com intuito de os ensinar a ser autónomos na avaliação e controlo dessa tensão. Estudos defendem o uso desta técnica tanto em crises de enxaqueca como de cefaleia de tensão. (Sun-Edelstein & Mauskop, 2011, 2012)

Ainda dentro do grupo das técnicas comportamentais, inserem-se as Técnicas de Relaxamento, que podem ser aplicadas em conjunto com outras técnicas ou sozinhas. Segundo Sun-Edelstein & Mauskop (2011) “as técnicas de relaxamento são utilizadas

para diminuir a estimulação simpática e fisiológica em resposta ao stress, aumentando a percepção dos músculos tensos e relaxados”. A Técnica de Relaxamento Progressiva é a mais comum e pretende ensinar aos doentes, através da contracção e relaxamento de vários músculos, tendo noção das sensações opostas, a reconhecer situações de relaxamento e contracção no seu quotidiano e discriminar as sensações que daí advêm. Desta forma, ao paciente contrair vigorosamente os músculos e de seguida relaxá-los, estes naturalmente retornam a níveis mínimos de tensão. Tendo em conta que um dos mecanismos que despoletam as cefaleias, principalmente as cefaleias de tensão, é tensão muscular, ao fim de algumas sessões os doentes já irão ser capazes de neutralizar a mesma. (Andrasik & Buse, 2014; Sun-Edelstein & Mauskop, 2011, 2012)

Por fim, numa área à parte das técnicas comportamentais, insere-se a Neuromodulação ou Neuroestimulação. A pesquisa da mesma na área das cefaleias surgiu da necessidade de encontrar métodos que conseguissem reverter ou amenizar os sintomas de doentes crónicos, tendo em conta que neste tipo de doentes, a terapêutica farmacológica confere o risco de aparecimento de efeitos secundários consequentes da mesma ou até mesmo ao aparecimento de cefaleias por uso excessivo de medicamentos, como referida anteriormente. Não se trata de uma técnica muito recente, mas que ainda necessita muita investigação. Não obstante, continua a ser utilizada nestes casos, sendo particularmente eficaz em casos crónicos de enxaqueca e cefaleia em salvas. (Magis & Schoenen, 2012)

Dentro da mesma, existem métodos que se inserem numa neuroestimulação central e métodos de neuroestimulação periférica (Figura 4: Pontos de estimulação no tratamento de cefaleias.). Dentro da Neuroestimulação central, a estimulação cerebral profunda baseia-se na implantação de eléctrodos estimuladores na área hipotalâmica do cérebro. Segundo Magis & Schoenen (2012), esta técnica surgiu na observação de hiperactividade no núcleo ventro-posterior do hipotálamo e aumento de massa cinzenta, presente em doentes com cefaleias em salvas. Dos estudos efectuados na aplicação desta técnica, houve muitos doentes onde se verificou a redução na intensidade da dor. (Donnet et al., 2015; Magis & Schoenen, 2012)

Contudo, apesar da existência de poucos casos bem sucedidos, é uma terapia que apresenta alguns riscos, tendo já havido relatos de hemorragias e até mesmo um caso fatal. Magis & Schoenen (2012) descrevem riscos e efeitos adversos como “ataques de pânico com disautonomia, distúrbios oculomotores, perda de consciência com hemiparésia e síncope de micção, infecção subcutânea, ataque isquémico transitório intra-operatório, disfunção erétil, cefaleias e tremores, euforia e espíritos paroxísticos.

Sobre a Estimulação transcranial magnética, esta é descrita por Magis & Schoenen (2012) como “um meio simples relativamente seguro de modular excitabilidade do córtex cerebral (depolarização ou hiperpolarização), recorrendo a um campo magnético que se aplica na superfície do couro cabeludo, que pode distribuir tanto um único pulso como uma sequência de vários estímulos”. Esta técnica já existe há muitos anos e primariamente foi testada em doentes que sofrem de enxaquecas, não como método terapêutico, mas com o objectivo de estudar a fisiopatologia da mesma. Tem sido testada tanto em doentes com enxaqueca com e sem aura, no entanto, segundo os estudos descritos, os doentes com aura notaram maior eficácia com esta terapia. Outros estudos com sucesso demonstraram que houve uma redução no número de crises e na intensidade da cefaleia, o que permitiu uma redução do uso de terapêutica farmacológica. É uma técnica que ainda requer aprimoração e maior número de ensaios, contudo já existem resultados satisfatórios na profilaxia e tratamento da enxaqueca. (Magis & Schoenen, 2012)

Por último, e ainda dentro das técnicas de estimulação central, a Estimulação transcranial de corrente contínua é considerada como sendo uma técnica segura e não invasiva, onde são aplicadas fracas correntes com o intuito de modificar o potencial de membrana, provocando modulação da excitabilidade cortical. (Magis & Schoenen, 2012) É utilizada em vários síndromes de dor crónica e, no caso específico das cefaleias, é principalmente utilizada em doentes com enxaquecas. Estudos revelaram que existem poucos efeitos adversos e que existe, de facto, algum benefício no uso desta técnica. Contudo, em comparação com outras técnicas já descritas, não aparenta ser a mais eficaz. (Magis & Schoenen, 2012)

Dentro do grupo de técnicas de estimulação periférica, encontra-se a terapia por estimulação do nervo occipital. Esta pode ser aplicada em doentes com cefaleia em salvas e em casos de enxaquecas, contudo foi apresentada maior eficácia na aplicação em crises crónicas de cefaleias em salvas, melhorando significativamente a qualidade de vida dos doentes. (Donnet et al., 2015; Magis & Schoenen, 2012) Apresentou resultados satisfatórios tais como na estimulação profunda do cérebro, contudo afirma-se que se trata de uma técnica mais segura que esta última. (Magis & Schoenen, 2012)

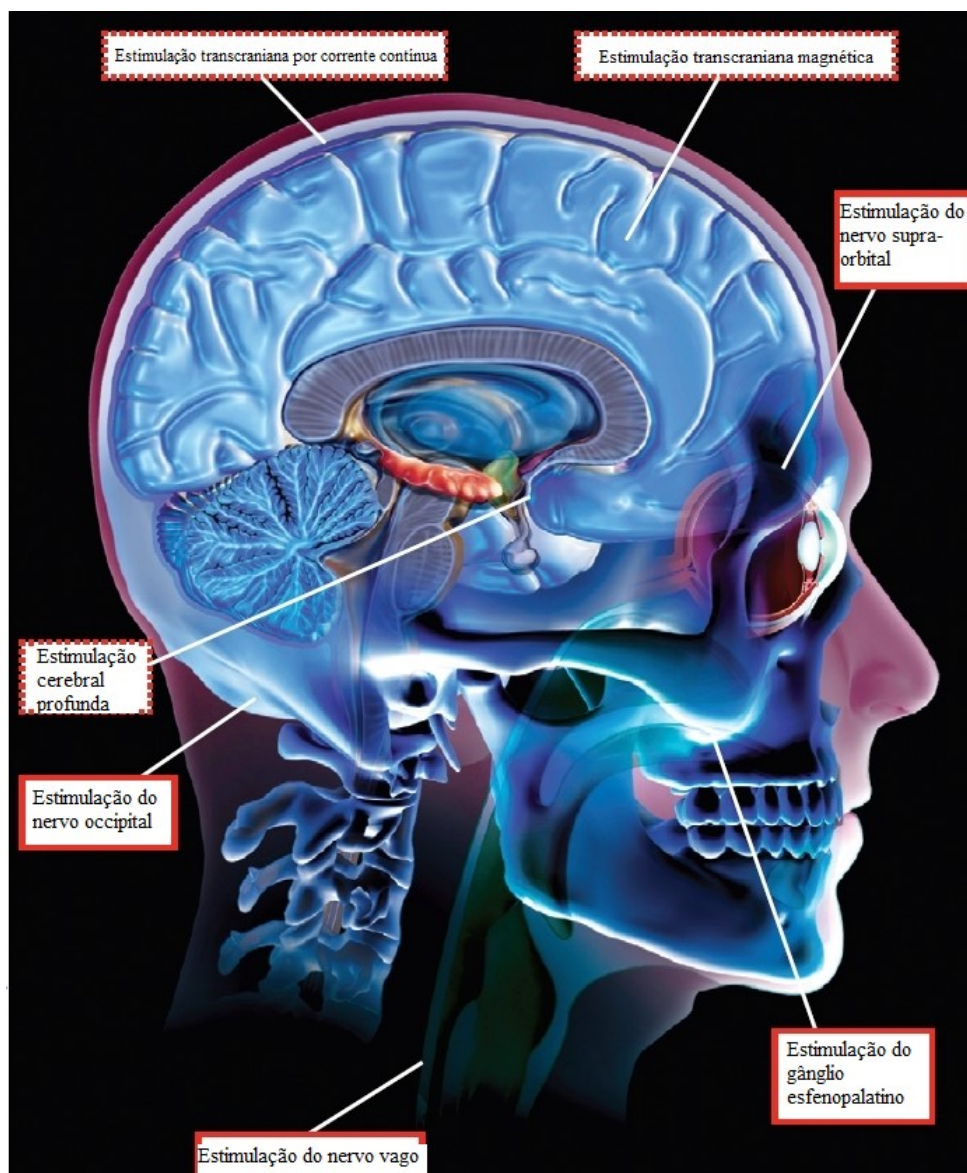
Quanto à Estimulação do gânglio esfenopalatino, é conhecida a sua relação com o sistema trigeminovascular, o núcleo superior salivário e o hipotálamo, tendo sido particularmente utilizada em estudos para tratar a cefaleia em salvas e enxaqueca. (Donnet et al., 2015; Magis & Schoenen, 2012) Magis & Shoenen (2012) descrevem certos estudos onde foram obtidos resultados bastante positivos e satisfatórios na supressão de

dor na cefaleia em salvas, enquanto que na enxaqueca observou-se apenas redução de dor. Alguns efeitos também foram descritos neste artigo, mas considera-se que sejam efeitos gerais deste tipo de procedimentos, tais como inchaço, edema e distúrbios sensoriais. (Magis & Schoenen, 2012)

Por fim, tem sido conhecida a utilização da estimulação do nervo vago em várias patologias, como a Epilepsia. Trata-se de uma técnica com poucos estudos e todos os que existem foram aplicados a doentes epiléticos. Ainda assim, estes são satisfatórios neste tipo de doentes, sobretudo os que sofrem de enxaqueca. Estudos foram efectuados em doentes epiléticos com enxaqueca, cefaleia de tensão e cefaleia em salvas, e em muitos deles os resultados foram bastante positivos. No entanto a influência do nervo vago neste tipo de patologias continua elusiva, o que requer aprofundamento nesta área de investigação. (Donnet et al., 2015; Magis & Schoenen, 2012)

Figura 4: Pontos de estimulação no tratamento de cefaleias.

Retirado de: Magis & Schoenen (2012) *Advances and challenges in neurostimulation for headaches*.



III. Conclusão

As cefaleias têm sido muito estudadas nos últimos anos, devido à sua ocorrência no mundo inteiro. Contudo, apesar dos estudos que comprovam que são doenças preocupantes, devidos aos seus efeitos e na forma como afectam a vida de uma pessoa, existe muita descredibilidade sobre a mesma. Como tal, existem muitas pessoas que não procuram a ajuda profissional adequada, havendo uma grande percentagem que recorre à automedicação. Cabe aos profissionais de saúde, sobretudo os farmacêuticos, que muitas vezes são a entidade mais próxima dos utentes, aconselhá-los a procurar a ajuda específica que necessitam, isto é, de neurologistas.

Ao longo dos anos, muitos estudos têm sido efectuados, para a compreensão da origem desta doença, mas ainda hoje permanecem imensas dúvidas. Sabe-se que na origem das enxaquecas, a depressão cortical alastrante poderá ser a causa principal que despoleta uma enorme actividade, provocando efeitos que caracterizam a enxaqueca com aura. Contudo, activação do sistema trigeminal também aparenta estar muito relacionada com o aparecimento dos sintomas típicos de enxaqueca, através da libertação de neuropéptidos que aumentam os níveis de inflamação e dor. A hipótese de que a enxaqueca possa ser hereditária também tem sido discutida, contudo, assim como os restantes possíveis mecanismos, também esta requer uma investigação mais aprofundada.

Quanto à cefaleia de tensão, reconhece-se que problemas musculoesqueléticos estão conectados com o aparecimento de dor, o que justifica a utilização de terapêuticas como a fisioterapia e acupunctura e onde o stress e a tensão muscular são reconhecidos como factores predisponentes.

A cefaleia em salvas é a cefaleia primária que confere mais dúvidas, tendo em conta a limitação de estudos efectuados. Ainda assim, pode-se afirmar que o sistema trigeminovascular e do sistema nervoso parassimpático estão envolvidos na origem dos sintomas, uma vez que estudos demonstraram que os ataques despoletavam a libertação de neuropéptidos locais. Permanecem, ainda, algumas dúvidas de que o ciclo do sono esteja relacionado com este tipo de cefaleias, contudo, esta hipótese ainda não foi descartada tendo em conta que grande percentagem das crises e a apresentação de alguns sintomas ocorrem à noite, causando insónias nestes doentes.

Esta monografia permitiu perceber que ainda existe um longo caminho a percorrer, mas que foram encontradas algumas vitórias nesse percurso. Hoje em dia, já é possível

proporcionar melhores aconselhamentos a estes doentes e proporcionar-lhes uma melhor qualidade de vida, através de inúmeras opções terapêuticas, sejam elas farmacológicas ou não farmacológicas.

Em suma, no futuro deverão ser efectuadas investigações com base no que se sabe e aprofundar a investigação de terapêuticas que, actualmente, ainda apresentam ensaios muito limitados, principalmente terapêuticas não farmacológicas, uma vez que a sociedade pretende ser cada vez mais independente de fármacos ao longo das suas vidas.

IV. Referências Bibliográficas

- Akerman, S., Holland, P. R., & Goadsby, P. J. (2011). Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature Reviews Neuroscience*, 12, 570–584. <http://doi.org/10.1038/nrn3057>
- Andrasik, F., & Buse, D. C. (2014). Behavioral Factors in Headache Management. In D. I. Mostofsky (Ed.), *The Handbook of Behavioral Medicine* (pp. 738–758). John Wiley & Sons, Inc.
- Ashina, S., Bendtsen, L., & Ashina, M. (2012). Pathophysiology of migraine and tension-type headache. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*, 16(1), 14–18. <http://doi.org/10.1053/j.trap.2012.11.002>
- Ashkenazi, A., & Schwedt, T. (2011). Cluster headache - acute and prophylactic therapy. *American Headache Society*, 51, 272–286. <http://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01830.x>
- Bashir, A., Lipton, R. B., Ashina, S., & Ashina, M. (2013). Migraine and structural changes in the brain: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 81, 1260–1268. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cb32>
- Bellavance, A. J., Bellavance, J. A., Meloche, & P., J. (1990). A comparative study of naproxen sodium, pizotyline and placebo in migraine prophylaxis. *Headache*, 30(11), 710–715.
- Beltran-Alacreu, H., Lopez-de-Uralde-Villanueva, I., & La Touche, R. (2015). Multimodal Physiotherapy Based on a Biobehavioral Approach as a Treatment for Chronic Tension-Type Headache: A Case Report. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 5(6), 1–5. <http://doi.org/10.5812/aapm.32697>
- Bendtsen, L., Evers, S., Linde, M., Mitsikostas, D. D., Sandrini, G., & Schoenen, J. (2010). EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – Report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*, 17(11), 1318–1325. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x>
- Bendtsen, L., Fumal, A., & Schoenen, J. (2010). *Tension-type headache: mechanisms. Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 97). Elsevier B.V. [http://doi.org/10.1016/S0072-9752\(10\)97029-2](http://doi.org/10.1016/S0072-9752(10)97029-2)
- Bussone, G., & Rapoport, A. (2010). Acute and preventive treatment of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias. *Handbook of Clinical Neurology*, 97(C), 431–442. [http://doi.org/10.1016/S0072-9752\(10\)97036-X](http://doi.org/10.1016/S0072-9752(10)97036-X)
- Christie, S., Göbel, H., Mateos, V., Allen, C., Vrijens, F., Shivaprakash, M., & Rizatriptan-Ergotamine/Caffeine Preference Study Group. (2003). Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *European Neurology*, 49(1), 20–29. <http://doi.org/67018>
- Diamond, S., & Medina, J. L. (1976). Double blind study of propranolol for migraine prophylaxis. *Headache*, 16(1), 24–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/767299>

- Diener, H. C., Matias-Guiu, J., Hartung, E., Pfaffenrath, V., Ludin, H. P., Nappi, G., & De Beukelaar, F. (2002). Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: A comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia*, 22(3), 209–221. <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.t01-1-00309.x>
- Diener, H. C., Pfaffenrath, V., Pageler, L., Peil, H., & Aicher, B. (2005). The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group st. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 25(10), 776–87. <http://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00948.x>
- Diener, H., Dodick, D. W., Goadsby, P. J., Lipton, R. B., Olesen, J., & Silberstein, S. D. (2012). Chronic migraine - classification, characteristics and treatment. *Nature Publishing Group*, 8(3), 162–171. <http://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.13>
- Donnet, A., Valade, D., & Fontaine, D. (2015). Traitements de l’algie vasculaire de la face. *La Presse Médicale*. <http://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.10.003>
- Edvinsson, L. (2001). Aspects on the Pathophysiology of Migraine and Cluster Headache. *Pharmacology & Toxicology*, 89(2), 65–73. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11555322>
- Fernández-de-Las-Peñas, C., & Cuadrado, M. L. (2015). Physical therapy for headaches. *Cephalalgia: An ilternational Journal of Headache*, 0(0), 1–9. <http://doi.org/10.1177/0333102415596445>
- Ferrari, M., Goadsby, P., Roon, K., & Lipton, R. (2002). Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*, 22, 633–658.
- Freitag, F. G., Collins, S. D., Carlson, H. a, Goldstein, J., Saper, J., Silberstein, S., ... Somerville, K. (2002). A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*, 58(11), 1652–1659. <http://doi.org/10.1212/WNL.58.11.1652>
- Goldstein, J., Silberstein, S. D., Saper, J. R., Ryan, R. E., & Lipton, R. B. (2006). Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine in Combination Versus Ibuprofen for Acute Migraine: Results From a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Single-Dose, Placebo-Controlled Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 46(3), 444–453. <http://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00376.x>
- Halker, R., Vargas, B., & Dodick, D. W. (2010). Cluster headache: diagnosis and treatment. *Neurology*, 30, 175–185. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1249226>.
- Harris, P., Loveman, E., Clegg, A., Easton, S., & Berry, N. (2015). Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *British Journal of Pain*, 9(4), 213–224. <http://doi.org/10.1177/2049463715578291>
- Headache Classification Committe of the International Headache Society (IHS). (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 33(9), 629–808. <http://doi.org/10.1177/0333102413485658>

- Holland, S., Silberstein, S. D., Freitag, F., Dodick, D. W., Argoff, C., & Ashman, E. (2012a). Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults Report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology and the American headache society. *Neurology*, 78(17), 1346–1353. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182518375>
- Holland, S., Silberstein, S. D., Freitag, F., Dodick, D. W., Argoff, C., & Ashman, E. (2012b). Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 78(17), 1337–1345. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182535d20>
- Holroyd, K. a, Penzien, D. B., & Cordingley, G. E. (1991). Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*, 31(5), 333–40. <http://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1991.hed3105333.x>
- Infarmed. (2013). *Prontuário Terapêutico - 11*. (I. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde & Ministério da Saúde, Eds.).
- Infarmed. (2014). *Resumo das Características do Medicamento*.
- Kangasniemi, P., & Hedman, C. (1984). Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, 4(2), 91–96. <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1985.0501017.x>
- Lademann, V., Jansen, J.-P., Evers, S., & Frese, A. (2015). Evaluation of guideline-adherent treatment in cluster headache. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, 1–5. <http://doi.org/10.1177/0333102415612774>
- Láinez, M. J. a, Galván, J., Heras, J., & Vila, C. (2007). Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. *European Journal of Neurology*, 14, 269–275. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01594.x>
- Leone, M., Franzini, A., Cecchini, A. P., Mea, E., Broggi, G., & Bussone, G. (2009). Cluster headache: pharmacological treatment and neurostimulation. *Nature Clinical Practice. Neurology*, 5(3), 153–162. <http://doi.org/10.1038/ncpneuro1050>
- Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., Manheimer, E., Vickers, A., & White, A. R. (2009). Acupuncture for tension-type headache. *The Cochrane Library*, (1). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007587>
- Linde, M., Mulleners, W. M., Chronicle, E. P., & McCrory, D. C. (2014). Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *The Cochrane Collaboration*, (5). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD010611>
- Lipton, R. B., Stewart, W. F., Ryan, R. E., Saper, J., Silberstein, S., & Sheftell, F. (1998). Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Archives of Neurology*, 55(2), 210–217. <http://doi.org/10.1001/archneur.55.2.210>
- MacGregor, E., Steiner, T., & Davies, P. (2010). *Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster*

- and Medication-Overuse Headache. *British Association for the Study of Headache*, 1–53.
- Magis, D., & Schoenen, J. (2012). Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *The Lancet Neurology*, 11, 708–719. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70139-4](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70139-4)
- Marcus, D. a., Scharff, L., Mercer, S., & Turk, D. C. (1998). Nonpharmacological treatment for migraine: Incremental utility of physical therapy with relaxation and thermal biofeedback. *Cephalalgia*, 18(5), 266–272. <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1805266.x>
- Martelletti, P. (2015). Cluster headache management and beyond. *Expert Opinion in Pharmacotherapy*, 16(10), 1411–1415. <http://doi.org/10.1517/14656566.2015.1052741>
- Medeiros, A. A. De, Lima, B. R. D. de A., & Siqueira, D. F. de. (2012). A eficácia da fisioterapia manual na cefaléia tensional : uma revisão sistemática ., 10(47), 100–104.
- Mei, D., Capuano, A., Vollono, C., Evangelista, M., Ferraro, D., Tonali, P., & Di Trapani, G. (2004). Topiramate in migraine prophylaxis: A randomised double-blind versus placebo study. *Neurological Sciences*, 25(5), 245–250. <http://doi.org/10.1007/s10072-004-0350-0>
- Mh, B., French, C., Schnabel, A., Wasiak, J., Kranke, P., Bennett, M. H., ... Kranke, P. (2009). Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache (Review), (3). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD005219.pub2>. Copyright
- Mogil, J. S. (2012). Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature Publishing Group*, 13(12), 859–866. <http://doi.org/10.1038/nrn3360>
- Monteiro, J. M. P., Ribeiro, C. A. F., Luzeiro, I. maria dos S., Machado, M. gabriela de A. S. F., & Esperança, P. M. F. L. (2009). Recomendações Terapêuticas Para Cefaleias. *Sinapse: Publicação Da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, 9(2).
- Mullally, W. J., MS, K. H., & Goldstein, R. (2009). Efficacy of biofeedback in the treatment of migraine and tension type headaches: Comment. *Pain Physician*, 12, 1005–1011. <http://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01667.x>
- Obermann, M., Holle, D., Naegel, S., Burmeister, J., & Diener, H.-C. (2015). Pharmacotherapy options for cluster headache. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(8), 1–8. <http://doi.org/10.1517/14656566.2015.1040392>
- Olsson, J. E., Behring, H. C., Forssman, B., Hedman, C., Hedman, G., Johansson, F., ... Strandman, E. (1984). Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind multicentre study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 70(3), 160–168.
- Penzien, D. B., Irby, M. B., Smitherman, T. A., Rains, J. C., & Houle, T. T. (2015). Well-Established and Empirically Supported Behavioral Treatments for Migraine. *Current Pain and Headache Reports*, 19(34), 1–7. <http://doi.org/10.1007/s11916-015-0500-5>
- Pietrobon, D., & Moskowitz, M. a. (2014). Chaos and commotion in the wake of cortical spreading depression and spreading depolarizations. *Nature Reviews. Neuroscience*,

- 15(June), 379–393. <http://doi.org/10.1038/nrn3770>
- Pietrobon, D., & Striessnig, J. (2003). Neurological diseases: Neurobiology of migraine. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(May), 386–398. <http://doi.org/10.1038/nrn1102>
- Prior, M. J., Cooper, K. M., May, L. G., & Bowen, D. L. (2002). Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*, 22(1), 740–748. <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00419.x>
- Rizzoli, P. (2013). Preventive pharmacotherapy in migraine. *American Headache Society*, 364–369. <http://doi.org/10.1111/head.12273>
- Rozen, T. D. (2009). Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *Neurologic Clinics*, 27, 537–556. <http://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.11.005>
- Schoenen, J., Jacquy, J., & Lenaerts, M. (1998). Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *American Academy of Neurology*, 50, 466–470.
- Schulman, E. A., & Dermott, K. F. (2003). Sumatriptan Plus Metoclopramide in Triptan-Nonresponsive Migraineurs. *Headache*, 43, 729–733.
- Sørensen, P. S., Larsen, B. H., Rasmussen, M. J., Kinge, E., Iversen, H., & Alslev, T. (1991). Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache*, 31(10), 650–7.
- Steiner, T. J., Joseph, R., Hedman, C., & Rose, F. C. (1987). Metoprolol in the Prophylaxis of Migraine: Parallel-Groups Comparison with Placebo and Dose-Ranging Follow-Up, 28.
- Steiner, T. J., Lange, R., & Voelker, M. (2003). Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 23(1), 59–66. <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00470.x>
- Steiner, T. J., Stovner, L. J., & Birbeck, G. L. (2013). Migraine: the seventh disabler. *The Journal of Headache and Pain*, 14(1), 2. <http://doi.org/10.1186/1129-2377-14-1>
- Stovner, L. J., & Andree, C. (2010). Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*, 11(4), 289–299. <http://doi.org/10.1007/s10194-010-0217-0>
- Stovner, L. J., & Andrée, C. (2008). Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *Journal of Headache and Pain*, 9, 139–146. <http://doi.org/10.1007/s10194-008-0038-6>
- Sun-Edelstein, C., & Mauskop, A. (2011). Alternative Headache Treatments: Nutraceuticals, Behavioral and Physical Treatments. *Headache Currents*, 469–483.
- Sun-Edelstein, C., & Mauskop, A. (2012). Complementary and alternative approaches to the treatment of tension-type headache. *Current Pain and Headache Reports*, 16, 539–544. <http://doi.org/10.1007/s11916-012-0295-6>
- Takano, T., & Nedergaard, M. (2008). Deciphering migraine. *Journal of Clinical Investigation*, 1–4. <http://doi.org/10.1172/JCI36059>

- The World Health Organization. (2011). *Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011*. Retrieved from http://www.who.int/mental_health/management/atlas_headache_disorders/en/
- The World Health Organization. (2012). Headache Disorders. Retrieved September 4, 2015, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>
- Torelli, P., Jensen, R., & Olesen, J. (2004). Physiotherapy for tension-type headache: A controlled study. *Cephalalgia*, 24, 29–36. <http://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00633.x>
- Vickers, A. J., Cronin, A. M., Maschino, A. C., Lewith, G., MacPherson, H., Foster, N. E., ... Linde, K. (2012). Acupuncture for Chronic Pain: Individual Patient Data Meta-analysis. *Arch Intern Med.*, 172(19), 1444–1453. <http://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3654>
- Vukovic, V., Lovrencic-Huzjan, A., Budisic, M., & Demarin, V. (2009). Gabapentin in the Prophylaxis of Cluster Headache: An Observational Label Study. *Acta Clinica Croatica*, 48, 311–314. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19928412>
- Weaver-Agostini, J. (2013). Cluster headache. *American Family Physician*, 88(2), 122–128. Retrieved from <http://www.aafp.org/afp/2013/0715/p122-s1.html>
- Wenzel, R. G., Schwarz, K., & Padiyara, R. S. (2004). Topiramate for Migraine Prevention. *Journal of American Medical Association*, 291(8), 965–973. <http://doi.org/10.1592/phco.26.3.375>
- World Health Organization. (2014). How common are headaches? Retrieved September 4, 2015, from <http://www.who.int/features/qa/25/en/>
- World Health Organization, & European Headache Federation (EHF). (2007). Aids for management of common headache disorders in primary care. *The Journal of Headache and Pain*, 8, 1–47. <http://doi.org/10.1007/s10194-007-0366-y>
- Ziegler, D. K., Aryeh Hurwitz, Preskorn, S., Ruth Hassanein, & Judy Seim. (1993). Propranolol and Amitriptyline in Prophylaxis of Migraine: Pharmacokinetic and Therapeutic Effects. *Arch Neurol*, 50(8), 825–830.